FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

N° 594

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

VINCENT Catherine, née ENJALBERT,

le 11 Octobre 1941, à Paris.

Externe des Hôpitaux de Paris,

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES AVORTEMENTS SPONTANÉS PAR ANOMALIE CHROMOSOMIQUE A PARTIR DE SEIZE OBSERVATIONS CLINIQUES.

Président : Mr. R. MERGER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

VINCENT Catherine, née ENJALBERT,

le 11 Octobre 1941, à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris,

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES AVORTEMENTS SPONTANÉS PAR ANOMALIE CHROMOSOMIQUE A PARTIR DE SEIZE OBSERVATIONS CLINIQUES.

Président : Mr. R. MERGER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
- -	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
(Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... N...
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... CONTE (M.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal) ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRE (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
(AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(CAROLI (J.)
(DREYFUS (B.)
(GROSSIORD (A.)
Médecine ..... (LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)

MM.

Médecine	(PERRAULT (M.) (SIGUIER (F.) (WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.) (ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.	SCHWARTZ (D.)

MM

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine .....) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs .....) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires .....) Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
) Mlles DUROZOY (M.-F.),
) ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES SOEURS ET FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. M E R G E R

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de ma respec-
tueuse gratitude.

Au Docteur Jean COHEN

Qui a inspiré ce travail et m'a guidée avec bienveillance tout au long de sa réalisation.

Pour son enseignement sans cesse renouvelé, qu'il soit assuré de l'expression de ma très vive reconnaissance.

A Madame le Docteur Jeanine HENRY

Qui m'a aidée par sa participation bienveillante ;

Qu'elle soit assurée de ma respectueuse gratitude.

A Madame le Docteur Marianne BASCH

Qui a contribué, par son aide et sa gentillesse, à la réalisation de cette thèse.

A Madame J.C. BOUE

Sa compétence fut pour moi une aide précieuse pour l'élaboration de cette thèse.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

les Professeurs SICARD

LAFITTE

LHERMITTE

Julien MARIE

NETTER

BRICAIRE

SIGUIER

Qu'ils trouvent ici mes remerciements pour leur enseignement et l'expression de ma respectueuse gratitude.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES AVORTEMENTS SPONTANÉS PAR ANOMALIE CHROMOSOMIQUE

A PARTIR DE SEIZE OBSERVATIONS CLINIQUES

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - MATÉRIEL ET MÉTHODES

IV - OBSERVATIONS CLINIQUES

V - REGROUPEMENT DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET DISCUSSION

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les problèmes soulevés par les avortements spontanés ont toujours préoccupé les médecins et en particulier les gynécologues.

Au long des années, différentes attitudes ont été adoptées et, selon l'époque, de nombreuses étiologies ont pu être suggérées ; ainsi ont été successivement incriminés : la syphilis, le facteur Rhésus, divers traumatismes, puis, à l'ère des dosages hormonaux : les déficits de l'une ou de plusieurs des substances sécrétées par le placenta ; enfin, le cerclage pour remédier à une béance isthmique a été mis en cause. D'où, avec GRANJON, la possibilité de dire : 1930, oeuf au bismuth ; 1940, oeuf à la progestérone ; 1950, oeuf aux oestrogènes ; 1960, oeuf à cheval cerclé.

Comme le prouvent les travaux de ces dernières années, on sait actuellement qu'il n'y a pas de pathologie univoque, et plusieurs causes peuvent expliquer la genèse des avortements spontanés.

L'attention avait été attirée par HERTIG et ROCK, il y a déjà une vingtaine d'années, sur la fréquence élevée (30 %) des oeufs macroscopiquement malformés, retrouvés au cours d'hystérectomies.

LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN, en 1959, ont ouvert une ère nouvelle en découvrant l'origine chromosomique du mongolisme, et c'est ainsi qu'on a pu, grâce à l'étude systématique de tous les produits d'expulsion au cours d'avortements spontanés, retrouver avec une

relativement grande fréquence l'existence d'aberrations chromosomiques dans ces produits. Les observations cliniques sont encore rares, puisqu'on en retrouve 500 environ dans le monde.

Grâce à l'étude systématique de tous les produits d'avortements spontanés, pratiquée par l'équipe de la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine, nous avons pu retrouver 16 cas certains d'avortements spontanés par anomalie chromosomique, et nous nous proposons de rechercher, dans ce groupe, les caractères communs et particuliers qui permettront :

1- de comprendre les circonstances de survenue de l'accident ;

2- de porter un diagnostic plus précoce de ce type d'étiologie ;

3- enfin, dans la mesure du possible, de se prononcer du point de vue du pronostic quant aux grossesses à venir.

HISTORIQUE

Ce sont les travaux du Carnegie Institute de Washington, entrepris par MALL et MEYER, en 1921, qui ont montré, par l'étude de plusieurs milliers de spécimens, l'importance de la fréquence des malformations dans les produits d'avortements spontanés du premier trimestre de la gestation.

Ces études embryologiques et histologiques, d'une précision remarquable, ont été reprises et complétées par HERTIG, à Boston, en 1943, qui établit ainsi que, sur 1.000 oeufs examinés, 617 montrent des anomalies majeures. Parmi les malformations ovulaires le plus fréquemment rencontrées, il faut citer : des vésicules choriales vides, des oeufs constitués d'un chorion et d'un amnios vide sans formation embryonnaire décelable ; d'autres chez lesquels le chorion et l'amnios paraissent normaux, mais où l'embryon est réduit à un amas cellulaire non organisé. Enfin, quand une formation embryonnaire est reconnue, il peut s'agir d'embryons nodulaires sans architecture, d'embryons cylindriques chez lesquels l'extrémité céphalique est difficile à individualiser ou d'embryons porteurs de malformations localisées. HERTIG remarque également la fréquence des dilatations oedémateuses hydatiformes typiques des villosités choriales, dans des oeufs âgés de moins de dix semaines.

En 1954, PENROSE, aux Etats-Unis, et, deux ans plus tard, OSTER, au Danemark, remarquent qu'il existe une relation entre l'existence d'enfants mongoliens et l'âge avancé de la mère. Il faut attendre 1956, avec TJIO et LEVAN, qui déterminent le nombre exact

des chromosomes chez l'homme à partir de cultures de tissus, ce qui permet à LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN, en 1959, la très importante découverte de l'origine chromosomique du mongolisme qu'ils expliquent par la présence d'un petit chromosome surnuméraire au niveau de la vingt-et-unième paire de chromosomes, réalisant la première anomalie de nombre décrite : la trisomie 21.

Depuis cette date, on a reconnu que certains syndromes malformatifs, observés chez des enfants nés vivants ou parvenus à terme, étaient liés à la présence d'anomalies chromosomiques dans les cellules.

Ainsi, en 1960, EDWARDS, HARNDEN, CAMERON, GROSSE et WOLFF, en Angleterre, décrivent, chez une enfant de sexe féminin née à terme, un syndrome polymalformatif associant des troubles dysmorphiques, une malformation cardiaque congénitale, un faciès particulier, des anomalies des extrémités, et l'expliquent par l'existence d'un chromosome surnuméraire au niveau de la 17e paire, réalisant une trisomie autosomique E.

PATAU, SMITH, THERMAN, INLAU et WAGNER, la même année, rapportent l'existence, chez un enfant, d'un syndrome associant des malformations cérébrales oculaires, avec bec de lièvre et division palatine, et individualisent ainsi la trisomie 13, ou trisomie D. Depuis, une centaine d'observations ont été publiées dans la littérature.

A partir de cette époque, où trois trisomies autosomiques étaient décrites chez des sujets viables, il était possible de penser, avec EDWARDS, que des syndromes malformatifs divers et sévères pouvaient exister, liés à un chromosome surnuméraire d'une des 22 paires d'autosomes.

Etant donné que le mongolisme était lié à la présence d'une trisomie du plus petit chromosome (le chromosome n^{c} 21), on pouvait s'attendre à ce que la perturbation dans l'embryogenèse soit d'autant plus sévère que le chromosome surnuméraire serait plus

grand ; il était logique de penser que des aberrations chromosomiques entraînant des anomalies du développement étaient responsables des arrêts de développement "in utero", expliquant certains avortements jusque là sans cause.

On savait déjà, depuis 1959, qu'HERTIG, ROCK et ADAMS, dans un travail portant sur 34 oeufs humains prélevés au cours d'hystérectomies chez des femmes dont la fertilité était normale, avaient constaté, en étudiant les oeufs dans les dix-sept premiers jours de leur développement, la fréquence élevée des malformations, avec un maximum des anomalies pour les oeufs âgés : en effet, sur huit zygotes (c'est-à-dire oeufs fécondés), âgés de 3 à 5 jours, quatre étaient manifestement anormaux ; mais sur 26 blastomères déjà implantés et âgés de sept à dix-sept jours, neuf étaient anormaux (34 %). Pour les auteurs, les oeufs les plus pathologiques étaient éliminés avec les règles suivantes et la femme restait le plus souvent dans l'ignorance de cette grossesse fugace.

En 1961, DELHANTY et PENROSE trouvaient des cellules triploïdes de formule 69XXY, dans les produits de deux avortements spontanés survenus chez des femmes âgées de 44 ans et de 21 ans, et PENROSE concevait, d'après l'observation et l'expérimentation animale, un des mécanismes possibles de la formation des triploïdies chez l'homme, à savoir la fécondation par un spermatozoïde d'un ovule qui n'a pas encore expulsé son deuxième globule polaire.

Cependant, la première étude systématique est menée par David CARR, au Canada, en 1964, à partir de 227 produits d'avortements spontanés survenus avant le 154e jour après le premier jour des dernières règles. Parmi les 227 cultures de tissus provenant des spécimens de ces avortements spontanés, 44 présentaient des anomalies chromosomiques, soit dans 22 % des cas dont 12 monosomies XO, 9 triploïdies (6 de formule XXY, 2 de formule XXX et 1 de formule XYY), et 22 trisomies (dont 7 sur le groupe E, 6 sur le groupe D,

5 sur le groupe G, 2 sur le groupe C, 1 sur le groupe B, et 1 sur le groupe A) ; la quatrième anomalie réalisait une formule avec 92 chromosomes XXXX ou XXYY, c'est-à-dire quatre jeux de chromosomes au lieu de deux pour chaque chromosome : il s'agissait d'une tétraploïdie retrouvée dans deux cas.

Certains caractères cliniques propres à ces avortements spontanés sont alors précisés par l'auteur :

1- En étudiant l'âge moyen des femmes en fonction des différentes anomalies, CARR ne note pas de différence particulière par rapport à l'âge moyen des femmes ayant présenté un avortement spontané sans anomalie chromosomique, si ce n'est dans le cas des trisomies où la moyenne d'âge retrouvée est nettement supérieure (31 contre 28 ans).

2- La durée moyenne de la grossesse, dans le cas des avortements par anomalie chromosomique, est de 85 jours, contre 106 jours pour les avortements sans anomalie chromosomique ; il existe donc une différence significative et l'auteur insiste sur la précocité des avortements par anomalie chromosomique par rapport aux avortements spontanés relevant d'autres étiologies.

3- Le sex ratio. CARR remarque que la proportion de produit de sexe féminin par rapport à celle de sexe masculin (140 F pour 85 M) est plus élevée, alors que le sex ratio normal, établi par TIZTE sur 5.782 foetus au département d'embryologie du Carnegie Institute à Washington, est de 107 M pour 100 F ; la présence des monosomies XO (5 à 10 %) peut peut-être expliquer cette divergence apparente.

Ces résultats ont été confirmés rapidement par un certain nombre de chercheurs, aux Etats-Unis, sur des séries plus limitées.

CLENDENIN, en 1963, étudie 10 cultures de tissus

provenant de produits d'avortements spontanés et il retrouve 3 anomalies chromosomiques, soit 30 % (anomalie d'un chromosome A, 1 monosomie XO, 1 trisomie E).

SZULMAN, en 1965, sur 25 cas, trouve 16 anomalies chromosomiques, soit 60 %, comprenant 6 trisomies, 5 monosomies XO et 5 triploïdies.

THIEDE, en 1964, sur 11 cas étudiés, retrouve 8 aberrations chromosomiques, soit 65 %, dont 4 trisomies, 1 monosomie, 1 triploïdie et 2 tétraploïdies.

INHORN, en 1964, publie 70 cas étudiés, dont 8 anomalies chromosomiques : 2 triploïdies, 2 tétraploïdies, 3 monosomies et 1 trisomie.

En grande-Bretagne : KERR et RASHAD, en 1966, rapportent 5 anomalies chromosomiques sur 35 caryotypes étudiés, soit une fréquence de 17 %, avec 3 trisomies simples, 1 mosaïque et une double trisomie D et E.

En Scandinavie : HALL, en 1964, avec une série de 8 cas, rapporte 2 anomalies, soit une fréquence de 25 %.

Depuis 1965, les travaux de A. et J.G. BOUE, à Paris, portent sur tous les produits d'avortements spontanés provenant des différents services hospitaliers et maternités de la région parisienne. Ils notent tout d'abord l'aspect macroscopique pathologique de la plupart des spécimens étudiés. Sur 224 produits mis en culture, 158 ont donné une prolifération cellulaire satisfaisante permettant un examen des chromosomes. Sur 158 spécimens étudiés, 59 ont montré des anomalies chromosomiques, soit dans 37 % des cas, dont 10 monosomies, 31 trisomies, 2 trisomies doubles, 11 triploïdies dont 1 mosaïque, 2 tétraploïdies et 3 mosaïques.

L'ensemble de ces observations réunit la totalité des cas rapportés par la littérature mondiale à

la fin de 1967. Si le nombre en est encore peu important, il permet cependant déjà d'apprécier approximativement la fréquence relativement élevée des avortements avec aberrations chromosomiques.

Parallèlement à ces travaux cliniques et beaucoup plus tôt qu'eux, le plus souvent, l'expérimentation animale a montré des faits intéressants.

Tout d'abord, chez l'animal et en particulier chez les mammifères, les observations d'anomalies chromosomiques sont connues de longue date. C'est ainsi que, dès 1951, R.A. BEATY, en Angleterre, et FISCHBERG observent, chez la Souris, des blastocystes triploïdes à 3 jours et demi de gestation et retrouvent après implantation 9 % d'embryons triploïdes ou mixoploïdes à 9 jours et demi de développement, c'est-à-dire à mi-gestation.

AUSTIN et BRADEN, en 1953, montrent que les oeufs de Rat spontanément dispermiques se segmentent, tout comme les oeufs digyniques, et se développent jusqu'à 2, 4 et 8 blastomères.

De plus, on sait induire expérimentalement, chez la Souris, par choc thermique ou action de la colchicine, des triploïdies et des mosaïques.

Ainsi, dès 1954, l'hypothèse chez l'animal de la fécondation dispermique d'une part, du vieillissement des gamètes d'autre part, dans la formation des polyploïdies, est déjà envisagée et sera confirmée expérimentalement dans les années suivantes.

En 1958, BRADEN provoque, par fécondation retardée chez le Rat (10 heures après l'ovulation), une polyspermie chez 9 % des oeufs, et PIKO chez 7 %, ce moyen étant diversement efficace selon les espèces envisagées.

Le vieillissement du spermatozoïde peut également induire une triploïdie. FIRET, STRATMAN et

CASIDA, en 1963, l'ont sans doute implicitement mis en évidence en constatant que, chez la Truie, du sperme conservé in vitro induit une importante mortalité embryonnaire.

THIBAULT, en 1966, en a apporté la preuve expérimentale en fécondant in vitro des oeufs de Lapine fraîchement ovulés avec des spermatozoïdes ayant séjourné 19 heures dans les voies génitales d'une femelle : 24 % des oeufs n'émettent pas leur deuxième globule polaire.

Un troisième mécanisme peut expliquer la production d'embryons polyploïdes chez l'animal : il s'agit du vieillissement de l'oeuf. Chez le Hamster, quand la fécondation a lieu 5 heures après l'ovulation, 34% des oeufs sont digyniques, alors qu'il n'y en a aucun après une fécondation normale (CHANG, et FERNANDEZ-CAMO, 1958).

Chez la Lapine, 45 % des oeufs sont digyniques si les oeufs sont fécondés 10 heures après l'ovulation (THIBAULT, 1967).

Dans sa thèse, en 1967, BANSEL-HELMREICH a induit expérimentalement la triploïdie sur trois espèces différentes (rat, porc, lapin), soit par choc thermique et poison mitotique, soit par fécondation retardée, et a étudié le devenir des embryons triploïdes.

Ainsi, tous ces travaux montraient l'importance du moment de la fécondation par rapport à la date de l'ovulation et son influence dans le mécanisme d'apparition ou d'induction expérimentale d'aberrations chromosomiques. Les travaux de MALGOUYAT, en 1963, présentaient l'importance de ces faits. Il rapporte 22 cas de grossesses ayant toutes donné lieu à des enfants de sexe féminin chez 41 femmes présentant une obturation tubaire et traitées par insufflation et

hydrotubation intra-tubaire. Le pourcentage de 90 % de filles obtenu a été qualifié par l'auteur d'"incompréhensible", et il manque pour plus de clarté la date de l'ovulation de ces femmes et le moment de la fécondation.

Beaucoup plus précis et troublants sont les travaux bien antérieurs rapportés par S.J. KLEEGMAN, en 1954, qui montrent qu'une insémination ou un rapport ayant lieu au moment de l'ovulation (déterminée sur l'association de douleurs pelviennes aisément reconnues chez certaines femmes, l'aspect liquide du mucus cervical, l'existence d'un maximum de filance de cette glaire, la température basale et la cytologie vaginale, l'aspect de cristallisation en fougère) permettait, suivant le temps écoulé entre l'ovulation et le rapport fécondant, de prédire le sexe de l'enfant conçu. Ainsi, un rapport ayant lieu 2 à 24 heures avant l'ovulation donnait un pourcentage de 77,6 garçons, et 36 heures et plus après l'ovulation donnait 73,1 % de filles ; de 2 à 8 heures après l'ovulation, donnait, sur 12 grossesses, 12 filles !

De plus, les enfants nés de pères présentant une oligospermie (1 à 5 millions par cm3) étaient de façon prédominante du sexe féminin, et l'auteur n'a jamais vu d'enfant de sexe masculin né de père dont le nombre de spermatozoïdes était de 1 million par cc. et moins. Avec un nombre compris entre 10 et 1 million, la proportion de filles est de 80 pour 20 garçons.

Mais M.R. COHEN (1967) se propose de tester la méthode de S.J. KLEEGMAN et est surpris de trouver des résultats discordants avec les mêmes critères de détermination de l'heure de l'ovulation et ayant respecté les délais nécessaires entre ovulation et fécondation. En effet, 66 femmes ont été inséminées exactement au moment de l'ovulation, 12 femmes ont été inséminées 24 ou 48 heures avant l'ovulation, et 7 femmes ont été inséminées 24 heures après l'ovulation. Ces 85 femmes ont donné naissance à 45 garçons et 42 filles, ce qui ne correspond pas aux résultats donnés par S.J. KLEEGMAN.

Il y a cependant des travaux qui montrent que la détermination du sexe chez l'homme peut être probablement influencée. LYSTER et BISHOP montrent qu'il existe peut-être une relation entre le "sex ratio" et les saisons pluvieuses, et CARR avait déjà signalé des variations saisonnales du sex ratio. Mais pour le moment, aucun fait sûr n'est venu corroborer ces hypothèses.

Par ailleurs, HERTIG, récemment (1967), a publié l'étude d'une série de 34 oeufs fécondés, et recueillis chez 211 malades entre 1938 et 1963. 23 étaient normaux et 11 étaient anormaux. HERTIG insiste sur la date de l'ovulation en montrant que, si elle survient avant le 14e jour du cycle, le foetus a toutes les chances d'être normal ; à l'opposé, après le 14e jour du cycle, le foetus a plus de 50 % de chances d'être anormal. En effet, quand l'ovulation a eu lieu avant le 14e jour, HERTIG a retrouvé 12 oeufs normaux et 1 oeuf pathologique, alors que, lorsque l'ovulation a eu lieu après le 14e jour du cycle, 9 oeufs seulement étaient normaux, contre 12 oeufs pathologiques.

Les observations de CARR, publiées dans le Lancet (1967, 2, 830), ont constaté que le nombre de foetus à 69 chromosomes (triploïdes) est considérablement accru dans les produits d'avortements survenant chez les femmes soumises pendant 11 à 13 mois à une thérapeutique anti-ovulatoire par progestatifs de synthèse et ayant conçu quelques mois après l'arrêt de ce traitement. Depuis cette date, CARR a étudié 9 produits d'avortements (dont 6 spontanés ayant un caryotype anormal dans 5 cas, et 3 avortements provoqués ayant un caryotype anormal dans 1 cas) ; ceci donne un pourcentage de 60 % d'anomalie chromosomique, alors qu'on situait entre 30 et 40 % la fréquence habituelle des avortements par anomalie chromosomique chez les femmes n'ayant pas absorbé de progestatifs.

MATERIEL ET METHODES

Les observations ont été recueillies dans le Service de Gynécologie et Obstétrique du Professeur MERGER, à l'Hôpital Saint-Antoine, et de la clientèle privée des Docteurs M. BASCH, J. COHEN, J. HENRY et R. PALMER.

Parmi 32 produits d'avortements spontanés examinés par J. BOUE, 16 ont montré des caryotypes anormaux.

Les produits d'avortements spontanés recueillis dans des flacons stériles sur milieu tamponné ont été envoyés à J.G. BOUE, systématiquement le jour de l'expulsion, pour mise en culture et établissement d'un caryotype. Les malades ont été ensuite reconvoquées à la consultation du Service et il a été envoyé à chacune d'elles un "Questionnaire" à remplir, comportant cinq chapitres :

- Etat civil de la femme,
- Antécédents gynécologiques, obstétricaux et autres,
- Antécédents familiaux,
- Circonstances de l'avortement étudié,
- Existence d'une nouvelle grossesse depuis et issue.

Parmi 16 questionnaires envoyés, nous en avons reçu 10, et selon la façon dont ils avaient été remplis, nous avons complété l'enquête à l'aide des dossiers cliniques pour chacune d'entre elles, ce qui a permis ainsi de recueillir le maximum de renseignements.

Parallèlement, l'examen des placentas a été confié au Professeur PANIGEL dans 5 cas, au Professeur ORCEL dans 2 cas, au Docteur CARTIER dans 2 cas, au Professeur PHILIPPE de Strasbourg dans 7 cas, ce qui a permis l'examen anatomo-pathologique dans 8 cas.

Les caryotypes ont tous été étudiés par J.G. BOUE.

L'examen macroscopique de l'oeuf a été confié, soit au Professeur ROUX, soit à Madame BOUE.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1

Mme BAN..., conservateur de musée, a 40 ans.

Premières règles à l'âge de 15 ans. Elle présente depuis des cycles de 30 à 40 jours ou plus, avec des périodes d'irrégularité qui ont nécessité divers traitements hormonaux pendant 10 années. D'un premier mari, elle a eu un premier enfant à l'âge de 26 ans, à la suite d'une grossesse normale, avec un accouchement à 8 mois 1/4 : il s'agissait d'un garçon, pesant 3.440 g, et bien portant actuellement. Après un deuxième mariage, la malade a été traitée pour stérilité secondaire pendant 4 ans.

Dans les antécédents familiaux de Mme BAN.., on retrouve, chez la mère, une grossesse normale, suivie d'une stérilité volontaire ; du côté de la belle-mère, on note 2 grossesses normales et 5 grossesses et accouchements normaux chez la femme d'un beau-frère.

Au moment de l'avortement étudié, la malade est âgée de 40 ans, son mari a 38 ans. Les dernières règles normales sont du 25 Juillet 1966 ; les trois cycles précédents ont duré de 28 à 38 jours alternativement. Le jour de l'ovulation a été noté sur une courbe thermique : il se situe le 10 Août 1966, de même que la date du rapport fécondant, c'est-à-dire au 15e jour du cycle. L'histoire clinique de la grossesse ne nous a pas été communiquée ; de même, nous ne possédons aucune notion de dosages hormonaux ou de

traitement pendant cette grossesse. L'avortement spontané a eu lieu le 22 Octobre 1966, c'est-à-dire au terme de 13 semaines d'évolution. Il s'agissait d'un oeuf clair et le caryotype a montré une trisomie XX D+.

Une nouvelle grossesse est survenue dans l'année qui a suivi l'avortement spontané ; son évolution clinique et biologique a été normale, après un traitement hormonal pendant trois mois. L'accouchement a eu lieu le 10 Janvier 1968, d'un enfant pesant 3.200 g. à la naissance et bien portant actuellement.

OBSERVATION N° 2

Mme BER..., peintre, est âgée de 36 ans.

Premières règles à l' âge de 16 ans ; présente depuis des cycles tout à fait réguliers de 28 à 30 jours, sans périodes de spanioménorrhée ou d'aménorrhée ; a eu quelques épisodes de "salpingite" qui ont cédé à un traitement antibiotique banal.

En 1952, à l'âge de 21 ans, a présenté un avortement provoqué, suivi de curetage ; en 1964, à l'âge de 33 ans, à la suite d'une grossesse normale, un accouchement prématuré a donné naissance à 7 mois à un garçon pesant 2.800 g, et décédé quelques jours après de détresse respiratoire ; en 1965, à l'âge de 34 ans, un deuxième accouchement prématuré à 6 mois $\frac{1}{2}$ a donné naissance à une fille de 1.700 g, décédée 3 jours plus tard.

Dans les antécédents familiaux de la malade, on retrouve, chez la mère, 2 grossesses normales et un avortement spontané. Les antécédents du côté de son mari ne sont pas connus.

Au moment de l'avortement étudié, la malade est âgée de 35 ans, son mari de 36 ans. Les dernières règles sont du 15 Juin 1966 ; la durée des trois cycles précédents ne nous a pas été communiquée ; il

n'y a pas eu de courbe de température permettant de noter la date de l'ovulation, et nous ne connaissons pas la date du rapport fécondant. Pendant la grossesse, il n'y a eu ni manifestations cliniques, ni dosages hormonaux, ni traitement. L'expulsion a eu lieu le 5 Septembre 1966 ; il s'agissait d'un oeuf clair et, du point de vue du caryotype, d'une trisomie XX F+. Il a été pratiqué un examen anatomo-pathologique du placenta par J. BOUE.

Il n'y a pas eu de nouvelle grossesse depuis l'avortement étudié.

OBSERVATION N° 3

Mme BIN..., médecin, est âgée de 33 ans.

Premières règles à 14 ans ; présente depuis des cycles réguliers de 32 jours, avec parfois des épisodes d'irrégularités (moins ou plus de 32 jours). A présenté une première grossesse à l'âge de 32 ans, qui s'est déroulée normalement sur le plan clinique et biologique et s'est terminée par un accouchement à terme d'un garçon de 2.850 g, ne présentant aucune malformation et bien portant actuellement. Il n'y a eu aucun avortement spontané ni avant ni après cette grossesse, en dehors de l'avortement étudié.

On ne note pas d'antécédents du côté de la mère de la malade : ni périodes de stérilité, ni avortements spontanés ; elle a eu 2 grossesses normales et 2 accouchements normaux.

Au moment de l'avortement étudié, Mme BIN... est âgée de 33 ans, son mari de 36 ans. Les dernières règles sont du 8 Juillet 1967 ; le cycle précédent a duré 35 jours, après arrêt d'un traitement par progestatifs de synthèse pris dans un but contraceptif depuis un an. Le jour possible de l'ovulation se situe, d'après la malade, entre le 28 et le 31 Juillet, c'est-à-dire entre le 20e et le 23e jour du cycle. On

peut noter que la malade a pratiqué sept examens radiologiques entre le 1er et le 13 Juillet, mais avec les précautions habituelles. Le déroulement clinique de la grossesse ne nous est pas connu ; il n'y a eu ni dosages hormonaux ni traitement. L'expulsion a eu lieu le 27 Septembre 1967, au terme de 11 semaines ; il s'agissait d'un oeuf embryonné (voir examen anatomo-pathologique), de formule chromosomique Trisomie XY D+. Le placenta n'a pas pu être examiné.

Il n'y a pas eu de nouvelle grossesse depuis l'accident.

OBSERVATION N° 4

Mme CAR..., calculatrice, est âgée de 31 ans.

A eu ses premières règles à 11 ans et présente depuis des cycles réguliers de 28 jours sans épisodes d'irrégularités ou d'aménorrhée. A l'âge de 21 ans, elle présente une première grossesse normale, au terme de laquelle naît un garçon pesant 3.750 g et bien portant actuellement. En 1964, c'est-à-dire 7 ans après, à l'âge de 28 ans, une deuxième grossesse se termine par un avortement spontané au terme de cinq semaines ; mais le produit d'expulsion n'a pas été examiné et l'étiologie non précisée. La malade a ensuite suivi un traitement par progestatif de synthèse pendant un an et a cessé en Septembre 1965.

La mère de Mme CAR... a eu 4 grossesses normales et 1 avortement spontané ; parmi ses soeurs, on note 5 grossesses normales et 1 avortement spontané ; la mère de son mari a présenté 2 grossesses normales et aucun avortement.

Au moment de l'avortement par anomalie chromosomique, la malade est âgée de 30 ans et son mari a 34 ans. Les dernières règles sont du 27 Juillet 1966. Nous ne possédons aucun renseignement au sujet de la durée des cycles précédents, de la date de l'ovulation ni de celle du rapport fécondant. Du point de vue de

l'évolution de la grossesse, des dosages hormonaux sont demandés à 10 semaines, qui sont normaux avec 17 g / 24 h. de prégnandiol et 195 gamma / 24 h. de folliculine. Devant l'apparition brutale de métrorragies à 13 semaines d'évolution de la grossesse, de nouveaux dosages sont pratiqués et montrent des chiffres effondrés : 4 mg de prégnandiol et 70 gamma / 24 h. de folliculine. L'expulsion se produit le 9 Novembre, au terme de 15 semaines ; il s'agit d'un oeuf embryonné et, du point de vue du caryotype, d'une monosomie XO. Le placenta a été examiné par le Pr. PANIGEL.

Une nouvelle grossesse s'est déroulée, depuis l'avortement étudié, sans incidents. L'accouchement a eu lieu le 8 Mars 1968, d'un enfant de 2.800 g, sans anomalie cliniquement décelable et bien portant actuellement.

OBSERVATION N° 5

Mme CLE..., infirmière anesthésiste, est âgée de 37 ans.

Elle a eu ses premières règles à 15 ans, et depuis des cycles réguliers de 25 à 28 jours, avec un épisode d'aménorrhée de 4 mois en 1953, à l'âge de 23 ans, correspondant à une installation en pays étranger. Elle n'a présenté ni grossesse ni avortement avant l'accident étudié.

Parmi ses antécédents familiaux, on note chez la mère 2 grossesses normales et aucun avortement spontané ; chez la soeur, 4 grossesses normales sans avortement ; chez la belle-mère, un enfant mort-né, suivi de 3 grossesses normales.

Au moment de l'avortement par anomalie chromosomique, la malade est âgée de 36 ans et son mari de 43 ans ; ses dernières règles datent du 5 Février 1966; les trois cycles précédents ont duré 25 jours.

D'après la courbe de température, l'ovulation se situe entre le 14e et le 16e jour du cycle, et le rapport fécondant serait du 20 Février, c'est-à-dire au 15e jour du cycle. Il n'y a eu aucun examen radiologique à cette période, ni épisode fébrile. Cliniquement, la grossesse s'est déroulée normalement jusqu'à la 7e semaine, date à laquelle sont apparues des métrorragies brunâtres ; on notait parallèlement un développement utérin insuffisant pour l'âge de la grossesse. Les dosages hormonaux, faits à 7 semaines, étaient déjà déficients avec un prégnandiol à 5,5 mg/24 h. et un chiffre de folliculine à 20 gamma/24 h. ; à 10 semaines, prégnandiol à 5,5 mg/24 h. et folliculine à 40 gamma/24 h. ; à 12 semaines, prégnandiol à 2 mg/24 h. et folliculine à 90 gamma/24 h., malgré un traitement entrepris dès 7 semaines ; à 13 semaines, les signes fonctionnels de grossesse ont disparu et l'expulsion a lieu le 20 Mai 1966, au terme de 15 semaines, donnant un oeuf complet avec un minuscule foetus macéré (voir examen de l'oeuf). Le caryotype révèle une triploïdie XYY ; le placenta a été examiné.

A la suite de la découverte de l'anomalie chromosomique, il a été demandé un spermogramme au mari; intéressants à noter : volume émis : 2,5 cc ; numération des spermatozoïdes : 32 millions / cm3 ; spermatozoïdes à motilité progressive 35 %, diminuée 15 %, nulle 50 %, à morphologie anormale 8 % ; type prédominant : grosses têtes ; cellules rondes 1 %.

Une nouvelle grossesse est survenue depuis l'avortement par anomalie chromosomique ; elle s'est déroulée normalement. L'accouchement a eu lieu à terme d'un enfant pesant 3.400 g, bien portant actuellement.

OBSERVATION N° 6

Mme DES..., traductrice, est âgée de 37 ans. Elle a été réglée à 13 ans et présente depuis

des cycles tout à fait réguliers, de 24 à 28 jours. En 1963 et 1964, elle a fait 2 fausses-couches provoquées qui ont été curetées.

Dans ses antécédents familiaux, nous ne possédons aucun renseignement quant au nombre de grossesses, avortements de ses mère, soeurs, belle-mère et belles-soeurs.

Au moment de l'avortement étudié, les dernières règles étaient du 22 Juillet 1966 ; la malade était âgée de 36 ans. Nous ne connaissons pas la durée exacte des trois cycles précédents, mais comme la malade n'a présenté aucune période d'irrégularité, on peut penser qu'ils étaient de 24 à 28 jours, comme d'habitude. La date de la fécondation ne nous est pas connue. Cliniquement, dès le terme de 6 semaines, sont apparues des métrorragies de sang brunâtre, accompagnées de douleurs pelviennes ; mais le développement de l'utérus semblait en rapport avec l'âge de la grossesse. Par contre, les dosages hormonaux faits à 7 semaines étaient déjà déficients, avec un chiffre de prégnandiol à 6 mg/24 h. et de folliculine à 45 gamma/24 h.. Devant ces résultats, la malade est mise au traitement associant Progestérone-retard : 125 mg/4 jours et Distilbène : 25 mg/jour. De nouveaux dosages faits à 8 semaines montrent un chiffre de prégnandiol à 8 mg/24 h. et de folliculine à 75 gamma/24 h., ce qui est très bas pour l'âge de la grossesse. L'expulsion a lieu le 20 Septembre, au terme de 9 semaines ; elle est suivie d'une révision utérine. Le caryotype du produit expulsé montre qu'il s'agit d'une trisomie XY E+. Un examen anatomo-pathologique du placenta est pratiqué.

Une nouvelle grossesse est survenue depuis l'accident ; cliniquement et biologiquement, elle s'est déroulée normalement et l'accouchement a eu lieu à terme, d'un enfant pesant 3.200 g et bien portant actuellement.

OBSERVATION N° 7

Mme KAL..., institutrice, est âgée de 30 ans.

Depuis l'apparition des premières règles, elle présente des cycles de 45 jours, parfois de 5 à 6 semaines. Elle a présenté 3 grossesses en 1959, 1961 et 1964, qui se sont toutes terminées par un avortement spontané à 5 semaines, 10 semaines et 8 semaines successivement, sans qu'une étiologie particulière ait pu être retenue.

Parmi les antécédents familiaux de la malade, on note, chez la mère, 2 grossesses normales, ainsi que chez la belle mère et deux belles-soeurs ; il ne semble pas y avoir eu d'avortement spontané ni de période de stérilité.

Au moment de l'avortement étudié, les dernières règles étaient du 21 Décembre 1966 et la malade était âgée de 29 ans ; on peut noter, devant l'existence d'un décalage sur la courbe de température, une ovulation le 10 Janvier, c'est-à-dire au 21e jour du cycle ; le jour possible du rapport fécondant se situe soit le 21e jour du cycle, soit le 24e jour. Dès 5 semaines d'évolution, apparaissent des métrorragies et des douleurs pelviennes. Un dosage hormonal fait à 6 semaines montre des chiffres normaux de prégnandiol et de folliculine. Le traitement hormonal est cependant entrepris, devant les antécédents de fausses-couches spontanées à répétition, fait de Progestérone : 125 mg/4 jours et Distilbène : 25 mg/jour. Malgré le traitement, les dosages à 10 semaines sont effondrés, avec un chiffre de prégnandiol à 2 mg/24 h. et de folliculine à 50 gamma/24 h.. Et l'expulsion survient à 15 semaines, alors que les signes fonctionnels de grossesse ont disparu trois semaines auparavant. Le caryotype du produit d'expulsion montre une trisomie XX E+ ; mais l'examen du placenta n'a pas été possible, devant la pauvreté des fragments et leur désorganisation.

Il n'y a pas eu de nouvelle grossesse depuis

l'avortement par anomalie chromosomique, mais il a été demandé un examen chromosomique des parents, fait par le Professeur LEJEUNE qui précise que "les deux examens de Mme Kal.. ont permis, l'un et l'autre, d'observer une prédominance de cellules normales avec, dans les deux cultures, la présence d'une cellule à 49 chromosomes dont l'interprétation est particulièrement difficile. Il est, en effet, impossible de savoir si les chromosomes surnuméraires sont des X ou s'il s'agit aussi d'un autosome moyen du genre de celui observé dans l'examen du produit de l'avortement spontané. Ces examens ne permettent pas une réponse formelle, mais laissent craindre cependant un risque réel, quoique difficilement chiffrable".

OBSERVATION N° 8

Mme LAZ..., chimiste, est âgée de 27 ans.

Elle a eu ses premières règles à 12 ans et présente depuis des cycles de 25 à 26 jours, de façon régulière, sans période d'aménorrhée ni de cycles longs. Il n'y a eu ni grossesse ni avortement spontané avant l'avortement par anomalie chromosomique.

La mère de la malade a eu une fausse-couche spontanée et une grossesse normale ; une soeur a fait une fausse-couche spontanée, puis 2 grossesses normales. On ne note rien de particulier du côté de la famille du mari.

Au moment de l'avortement étudié, la malade était âgée de 26 ans ; elle avait eu ses dernières règles normalement le 12 Décembre 1966 ; les trois cycles précédents ont duré de 25 à 26 jours. Le mari de la malade au moment de la grossesse avait 32 ans. L'ovulation se situe, d'après la courbe thermique, le 26 Décembre, c'est-à-dire au 15e jour du cycle. Il n'y a eu ni examen radiologique, ni épisode fébrile d'origine virale. La date du rapport fécondant se situe le jour même de l'ovulation. Dès 5 semaines d'évolution clinique de la grossesse, apparaissent

des métrorragies devant lesquelles on demande des dosages hormonaux, dont les chiffres sont normaux, compte tenu de l'âge de la grossesse. A 9 semaines, un deuxième bilan hormonal montre des chiffres à la limite inférieure de la normale, avec un chiffre de prégnandiol à 11,5 mg/24 h. et de folliculine à 120 gamma/24 h.. A cette date, un traitement hormonal est prescrit, associant Progestérone-retard : 250 mg / 24 h. et Ethinyl-oestradiol : 1.000 gamma/24 h.. Ce qui n'empêche pas la survenue de l'expulsion au terme de 13 semaines, dont le produit montre, à l'examen chromosomique, une monosomie 45 XO. L'examen anatomo-pathologique du placenta a été fait.

Une nouvelle grossesse est survenue depuis l'avortement par anomalie chromosomique. Les dernières règles sont du 7 Octobre 1967. L'évolution clinique en est tout à fait satisfaisante et le terme est prévu pour le 20 Juillet 1968. Il y a eu un cerclage en début de grossesse, après la constatation d'une béance isthmique sur une hystérographie faite au décours de l'avortement par anomalie chromosomique.

OBSERVATION N° 9

Mme PHI..., infirmière, est âgée de 30 ans.

Depuis l'apparition des règles à 11 ans, les cycles ont toujours été réguliers, de 27 jours, sans période d'aménorrhée ou de cycles longs. Une première grossesse a eu lieu en 1965, alors que la malade était âgée de 27 ans ; elle s'est terminée par un accouchement normal à terme d'une fille pesant 3.850 g., bien portante actuellement. Une deuxième grossesse, à l'âge de 28 ans, s'est terminée par un avortement spontané au terme de 7 semaines. Le produit d'expulsion n'a pas été examiné.

La mère de la malade a eu 4 grossesses normales avec enfants normaux, pas d'avortement spontané. Une belle-soeur a eu 2 grossesses normales, suivies

par une fausse-couche spontanée. La belle-mère a eu 6 grossesses normales et aucun avortement spontané.

Au moment de l'avortement étudié, les dernières règles datent du 24 Février 1967 ; la malade est alors âgée de 29 ans. Les trois cycles précédents ont duré 28, 26 et 27 jours. Le jour possible de l'ovulation se situe le 8 Mars, c'est-à-dire au 12me jour du cycle. Le jour possible du rapport fécondant se situe soit le 2 Mars, soit le 13 Mars, c'est-à-dire le 7e ou le 18e jour du cycle. Il n'y a eu aucun examen radiologique ni affection virale à cette époque. Le mari de la malade est âgé de 33 ans.

Cliniquement, la grossesse s'est déroulée sans manifestations fonctionnelles ; cependant, des dosages hormonaux pratiqués à titre systématique devant les antécédents ont donné, à 7 semaines, des résultats déficients avec des chiffres de prégnandiol à la limite de la normale : 10,5 mg/24 h., mais de folliculine nettement trop bas : 75 gamma/24 h.. Le traitement institué au même moment, associant Progestérone-retard : 250 mg/4 jours et Distilbène : 25 mg/jour, n'a en rien modifié les chiffres du 2me bilan fait à 12 semaines, qui montrait un prégnandiol à 2,5 mg/24 h. et des traces de folliculine. L'expulsion est survenue 2 semaines plus tard, c'est-à-dire au terme de 14 semaines d'évolution de la grossesse. L'examen chromosomique a montré qu'il s'agissait d'une trisomie 47 XX A+. Il y a eu un examen du placenta.

On ne note pas de nouvelle grossesse depuis l'avortement par anomalie chromosomique ; par contre, un caryotype des parents a été demandé, devant la constatation d'une trisomie A+ ; il a été fait par le Professeur LEJEUNE :

"Le caryotype de Mr. PHI... montre la présence d'une cellule dont la formule est XYY ; toutes les autres cellules sont normales. Chez Mme PHI..., il existe 62 chromosomes dans une cellule et 47 chromosomes (Triplo X) dans une autre cellule ; toutes les autres cellules sont normales. Le pronostic est dif-

ficile à établir dans ce cas".

OBSERVATION N° 10
****

Mme RAD... est âgée de 29 ans.

Elle présente des cycles parfaitement réguliers depuis l'apparition de ses premières règles à 12 ans, sans période d'aménorrhée ni de cycles particulièrement longs. En Décembre 1965, à l'âge de 27 ans, elle présente un avortement spontané au terme de 9 semaines dont le produit n'a pas été examiné.

Dans ses antécédents familiaux, nous ne connaissons ni le nombre de grossesses de la mère ni l'existence d'avortement spontané chez les soeurs ou belles-soeurs.

En ce qui concerne l'avortement étudié, les dernières règles sont du 17 Février 1966 ; la malade est alors âgée de 27 ans. Nous ne possédons aucun renseignement au sujet de la durée des trois derniers cycles, de la date de l'ovulation ni de celle du rapport fécondant. Cliniquement, la grossesse semblait évoluer normalement ; mais des dosages hormonaux, pratiqués à 12 semaines, montrent des chiffres très déficients de prégnandiol : 3,5 mg/24 h. et de folliculine : 35 gamma/24 h.. Il n'y a pas eu de traitement prescrit et de nouveaux dosages à 14 semaines confirmaient l'effondrement des chiffres avec un prégnandiol à 1,5 mg/24 h. et la folliculine à 50 gamma/24 h.. L'expulsion a eu lieu le 3 Juin 1966, au terme de 15 semaines. L'examen chromosomique a montré qu'il s'agissait d'une trisomie XXY G+. L'examen du placenta a été pratiqué.

Il n'y a pas eu de nouvelle grossesse depuis l'avortement par anomalie chromosomique.

OBSERVATION N° 11

Mme ROB... est âgée de 33 ans.

Elle a eu ses premières règles à l'âge de 13 ans. Elle a présenté depuis des cycles irréguliers jusqu'à l'âge de 18 ans, puis de 35 à 40 jours, avec des périodes d'aménorrhée de 2 à 3 mois de temps à autre. En 1958, à l'âge de 23 ans, une première grossesse survient, qui se termine par un accouchement normal à terme d'un garçon pesant 3.500 g et bien portant actuellement. En 1962, une fausse-couche provoquée, curetée, est suivie d'une période de métrorragies au cours de laquelle est pratiquée une coelioscopie montrant un ovaire gauche polykystique. De Mai à Août 1967, la malade a présenté des métrorragies avec courbe thermique plate (anovulatoire) ; elle est alors traitée par de la Progestérone. En Octobre 1967, on note sur la courbe thermique un décalage très progressif en 6 jours.

La mère de la malade a eu 2 grossesses normales, mais aucune fausse-couche. La mère de son mari a eu 3 grossesses normales, dont une à l'âge de 40 ans. Une belle-soeur a eu 3 grossesses normales.

Au moment de l'avortement étudié, les dernières règles sont du 15 Septembre. La malade est âgée de 33 ans et son mari (2e procréateur) est âgé de 42 ans. Sur la courbe de température, on note un décalage progressif du 1er au 6 Octobre, date probable de l'ovulation ; par ailleurs, le rapport fécondant se situe le 5 Octobre. Au début de Novembre, apparaissent des métrorragies, c'est-à-dire au terme de 10 semaines. Des dosages hormonaux alors demandés montrent des chiffres déficients : prégnandiol : 3,5 mg/24 h. et folliculine : 35 gamma/24 h.. L'expulsion survient à 12 semaines, avant que le traitement hormonal ait eu le temps d'être entrepris. L'examen chromosomique du produit d'expulsion a montré qu'il s'agissait d'une trisomie XY E+. Le placenta a été examiné.

On ne note pas de nouvelle grossesse depuis l'avortement par anomalie chromosomique.

OBSERVATION N° 12
****

Mme SAN... est âgée de 26 ans.

Elle a eu des cycles réguliers depuis l'apparition de ses premières règles à l'âge de 12 ans. Mais en 1965, au moment de son arrivée en France, elle présente des irrégularités de cycles et consulte pour la première fois dans le service, à ce sujet, en Mai 1966, car il existe des métrorragies depuis deux mois, que l'on traite par Proluton-oestradiol. Par ailleurs, la courbe thermique reste au-dessous de 37°, alors que l'examen gynécologique est parfaitement normal. Pendant un an, il n'y a aucun traitement. Elle a eu ses règles normalement le 13 Janvier 1967 et revient dans le service en Mars 1967, car il existe une aménorrhée depuis deux mois. On prescrit du Synergon sans résultat, et devant un utérus un peu gros à l'examen clinique, une réaction biologique de grossesse est demandée qui revient négative. On revoit la malade le 8 Mai 1967 ; la courbe thermique est au-dessus de 37° depuis 11 jours ; la R.B.G. est, cette fois, positive, et les dosages hormonaux demandés montrent un prégnandiol à 16,5 mg/24 h. et une folliculine à 110 gamma/24 h., chiffres normaux pour une grossesse de 1 mois environ.

Dans ses antécédents familiaux, on note, chez la mère de la malade, 5 grossesses normales et aucune fausse-couche connue. La belle-mère a eu 3 grossesses normales dont un enfant décédé à l'âge de 5 ans de méningite.

Au moment de l'avortement étudié, les dernières règles avaient eu lieu le 13 Janvier 1967, et c'est au cours d'une période d'aménorrhée de 3 mois que la fécondation est survenue, fin Avril probablement d'après la date probable de l'ovulation à la lecture de la courbe thermique. Des métrorragies apparaissent à

la fin du mois d'Août 1967 et, début Septembre, le bilan hormonal montre des chiffres effondrés de prégnandiol et de folliculine. L'expulsion a lieu le 24 Septembre 1967, après une rétention vraisemblablement prolongée d'un oeuf mort depuis plusieurs mois. L'examen chromosomique montre qu'il s'agit d'une triploïdie XXX. L'examen du placenta a été fait.

Il n'y a pas eu de nouvelle grossesse depuis l'avortement spontané par anomalie chromosomique.

OBSERVATION N° 13

Mme VIE... est âgée de 37 ans.

Elle a été réglée à 12 ans et présente, depuis, des cycles tout à fait réguliers de 30 jours. En 1962, une première grossesse évolue jusqu'à l'accouchement normal à terme d'un garçon pesant 4.500 g et bien portant actuellement. Nous n'avons pas la notion de fausse-couche, chez cette femme.

Les antécédents familiaux ne nous ont pas été communiqués.

Au moment de l'avortement en question, les dernières règles ont eu lieu le 4 Octobre 1966, alors que la malade était âgée de 36 ans. Nous ne connaissons pas la durée des cycles précédents, mais on peut penser qu'ils étaient de 30 jours, comme d'habitude. Ni la date de l'ovulation ni celle de la fécondation n'ont été communiquées. Le 2 Janvier, la malade est vue pour la première fois dans le service, alors que l'avortement est en cours, avec des métrorragies et des douleurs pelviennes apparues 48 heures plus tôt. L'expulsion a lieu spontanément le jour même, sans laisser le temps de prescrire des dosages hormonaux ni d'instituer un traitement d'urgence. L'examen du produit d'expulsion montre qu'il s'agit d'une trisomie XX D+. L'examen du placenta a été pratiqué.

Il n'y a pas eu de nouvelle grossesse depuis

l'avortement par anomalie chromosomique, à notre connaissance.

OBSERVATION N° 14
****

Mme FAD... est âgée de 43 ans.

Elle a eu ses premières règles à l'âge de 12 ans et présente depuis des cycles réguliers de 30 à 35 jours. Après une période de stérilité volontaire de 15 ans, une première grossesse est survenue alors que la malade était âgée de 41 ans. Il est intéressant d'en noter les circonstances dans le contexte de cette étude : en effet, lors de cette grossesse, les dernières règles avaient eu lieu le 24 Avril 1966 et le rapport fécondant se situait le 3 Mai, c'est-à-dire au 10me jour du cycle, alors que nous savons que les cycles sont de 30 à 35 jours et que l'ovulation se situe entre le 15e et le 20e jour, ce qui donne un délai de 5 jours au minimum entre le rapport fécondant et la date de l'ovulation. L'accouchement a eu lieu le 1er Février 1967 à terme, d'une fille pesant 2.700 g, qui est bien portante jusqu'à l'âge de 8 jours, date à partir de laquelle s'installe une anorexie progressive, nécessitant une hospitalisation aux Enfants-Malades où elle meurt à cinq semaines, sans qu'aucune étiologie n'ait pu être retrouvée. Les pédiatres ont noté cependant l'existence de signes neurologiques dans les 15 premiers jours de la vie, avec somnolence, anorexie, hyperalbuminorrachie à la ponction lombaire ; mais les recherches en vue de retrouver une éventuelle encéphalopathie congénitale sont restées négatives.

En 1967, à l'âge de 42 ans, survient une deuxième grossesse, après des règles normales le 28 Mai, un rapport le 11 Juin, au 15me jour du cycle, qui se termine par un avortement spontané le 11 Août, au terme de 11 semaines d'évolution. Il n'y a pas eu d'examen du produit d'expulsion.

Après cette fausse-couche, un bilan complet est

entrepris et montre une béance probable à l'hystérographie et, à l'épreuve de stimulation-freinage, la formation d'un corps jaune normal et un taux de 17-cétostéroïdes normal ; aucun signe d'hypothyroïdie n'a été retrouvé.

Dans ses antécédents familiaux, la belle-mère de la malade a eu une grossesse unique après deux fausses-couches spontanées avant et après sa grossesse.

Au moment de l'avortement étudié, les dernières règles ont eu lieu le 2 Décembre 1967 ; le cycle précédent avait duré 35 jours. L'ovulation se situe de façon nette sur la courbe thermique, au 19me jour du cycle. Il y a eu trois rapports, aux 7e, 9e et 12e jours du cycle, et aucun rapport après cette date. Au terme de 5 semaines, on trouve à l'examen clinique un utérus peu développé pour l'âge de la grossesse ; mais les dosages hormonaux demandés sont normaux (prégnandiol : 8,5 mg/24 h. ; folliculine : 255 gamma/24 h.). Devant l'existence de la béance, un cerclage du col est fait le 24 Janvier 1968, ce qui n'empêche pas l'apparition de métrorragies au terme de 12 semaines, avec quelques douleurs pelviennes. Un traitement hormonal est institué d'urgence, mais l'expulsion a lieu le soir même et un curage digital ramène un oeuf entier. L'examen chromosomique du produit d'expulsion montre qu'il s'agit d'une trisomie XX D+. Le placenta a été examiné.

Le retour de couches n'a pas encore eu lieu.

OBSERVATION N° 15

Mme FAY... est âgée de 24 ans.

Elle a eu ses premières règles à 14 ans et depuis présente des cycles réguliers de 30 jours. En 1963, à l'âge de 19 ans, une première grossesse se termine par un avortement spontané au terme de un mois et demi, sans examen du produit d'expulsion. En

1964, à l'âge de 20 ans, une deuxième grossesse se déroule normalement jusqu'au terme, donnant naissance à une fille pesant 3.000 g et bien portante actuellement.

Les antécédents familiaux ne nous ont pas été communiqués.

Lors de l'avortement étudié, les dernières règles ont eu lieu le 14 Novembre 1967 ; la malade est alors âgée de 24 ans. Les trois cycles précédents ont duré 30 jours. Nous ne connaissons ni la date de l'ovulation ni celle de la fécondation. Le 18 Janvier, au terme de 9 semaines, l'examen clinique est normal ; mais une semaine plus tard, apparaissent des métrorragies avec douleurs pelviennes rythmées. L'expulsion a lieu 24 heures plus tard, avant tout dosage hormonal et traitement. L'examen du produit d'expulsion a montré qu'il s'agissait d'une trisomie XX C+. L'examen du placenta a été pratiqué. Le retour de couches vient d'avoir lieu.

OBSERVATION N° 16

Mme LEM..., 40 ans, a eu ses premières règles à 12 ans. Depuis, cycles réguliers, mais ovulations anormales. Une épreuve de stimulation-freinage, en Novembre 1966, a montré des chiffres de prégnandiol à 4,5 mg/24 h., oestriol : 35 gamma/24 h. et oestrone et oestradiol : 20 gamma/24 h..

En 1966, une première grossesse est survenue deux mois après l'arrêt d'un traitement par progestatifs. Elle a abouti à un avortement spontané au terme de trois semaines. Le spermogramme du mari, examiné à plusieurs reprises, a été trouvé anormal, puis normal au dernier examen, il y a un an (Dr. PALMER).

Les antécédents familiaux de la malade ne nous ont pas été communiqués.

Au moment de l'avortement par anomalie chromosomique, la malade était âgée de 40 ans. Les dernières règles dataient du 20 Décembre 1967. On peut noter, sur la courbe thermique, un décalage très progressif en 8 jours, avec température au-dessus de 37° le 4 Janvier 1968 et un palier jusqu'au 9 Janvier 1968 au-dessus de 37°. Il y a eu plusieurs rapports fécondants à partir du 8 Janvier, c'est-à-dire à partir du 19e jour du cycle. Les premiers dosages hormonaux ont été demandés à 5 semaines et montraient des résultats normaux : Prégnandiol 13 mg/24 h. et folliculine : 105 gamma/24 h.. Le 24 Février 1968, la malade consulte pour des douleurs pelviennes sans métrorragies. A l'examen, le développement utérin est normal pour l'âge de la grossesse, mais de nouveaux dosages le 1er Mars, à 10 semaines, sont effondrés, avec des chiffres de prégnandiol à 4,5 mg/24 h. et de folliculine à 75 gamma/24 h.. L'expulsion survient 8 jours plus tard, c'est-à-dire au terme de 11 semaines. Il s'agit d'un oeuf gémellaire. L'examen anatomo-pathologique a pu être pratiqué.

La malade n'a pas encore eu son retour de couches.

REGROUPEMENT DES DIFFERENTS ELEMENTS DES OBSERVATIONS

Nous allons tenter de voir, parmi les 16 observations rapportées, quels sont les caractères cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques des grossesses aboutissant à un avortement spontané par anomalie chromosomique. Puis, nous regrouperons les différents éléments des antécédents personnels et familiaux de chaque femme, ainsi que les circonstances de survenue de l'avortement en question.

Nous nous proposons ensuite de faire une synthèse des caractères particuliers qui pourraient se dégager de cette étude et de mettre en lumière le mécanisme qui permet de comprendre la survenue de ces accidents. Enfin, à partir de ces 16 observations, nous tenterons de dégager un "syndrome avortement spontané par anomalie chromosomique", pour éventuellement permettre, dans l'avenir, un diagnostic précoce de ces malfaçons ovulaires et laisser ainsi évoluer la grossesse spontanément vers l'avortement, en discutant de l'opportunité d'une quelconque thérapeutique.

I/- a)- LES ASPECTS CLINIQUES.

1°)- Manifestations fonctionnelles.

On a vu que, dans chaque histoire clinique relatant l'évolution de la grossesse ayant abouti à l'avortement spontané, il existait des signes pathologiques tels que :

= des métrorragies :

Elles ont été retrouvées dans 10 cas sur 16 cas ayant débuté à :

5 semaines : 2 cas - 1 monosomie X et 1 trisomie E
6 semaines : 2 cas - 2 trisomies D et E
7 semaines : 1 cas - 1 triploïdie XYY
10 semaines : 2 cas - 2 trisomies D et E
12 semaines : 1 cas - 1 trisomie C
13 semaines : 1 cas - 1 monosomie X

ce qui les situe, en résumé, entre 5 semaines pour les plus précoces et 13 semaines pour les plus tardives ; elles étaient, dans chaque cas, associées à des douleurs pelviennes sans caractères particuliers.

On peut donc remarquer leur apparition précoce dans l'évolution de la grossesse, ne faisant qu'annoncer l'avortement futur et l'absence de caractères cliniques spécifiques.

Il est intéressant de noter la date d'apparition des métrorragies et les dosages hormonaux (voir schéma), les métrorragies pouvant être les premières manifestations cliniques ou pouvant faire suite à un bilan hormonal déjà déficient. Dans deux cas, les métrorragies et les dosages déficients concordent (pour 1 triploïdie, 1 monosomie). Dans trois cas, le dosage a été fait avant toute manifestation clinique, devant des antécédents d'avortement. Dans deux cas, (N° 7 : trisomie X, et N° 8 : monosomie X), les dosages sont normaux, alors que les métrorragies sont déjà apparues ; par contre, dans tous les autres cas, les

dosages sont déficients au même moment que l'apparition des métrorragies.

b)- Les dosages hormonaux.

Pendant la grossesse qui s'est terminée par l'avortement spontané, il a été pratiqué, dans 10 cas sur 16, des dosages hormonaux, soit au Laboratoire de l'Ecole de Puériculture du Professeur JAYLE, soit au Laboratoire d'Hormonologie du Service ; les résultats obtenus font l'objet du Tableau N° 1. Ainsi, plusieurs remarques peuvent être formulées ; on peut voir :

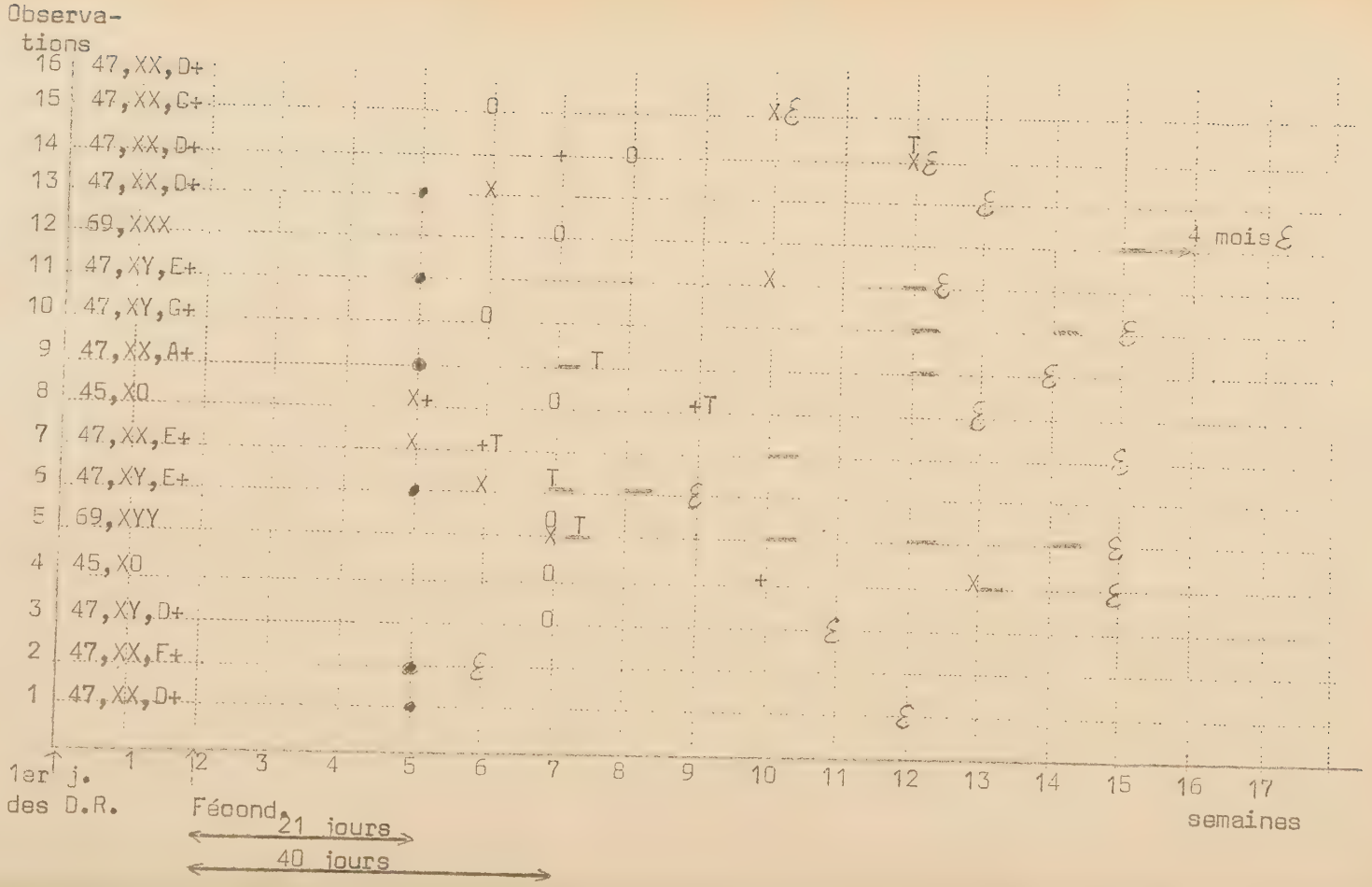
1°)- qu'il existe un certain nombre de cas où les dosages étaient normaux au début ou pendant l'évolution de la gestation, aboutissant cependant à l'avortement spontané quelques semaines plus tard (2 cas) ; dans 2 autres cas, les dosages étaient normaux lors du premier bilan, puis déficients lors du second bilan ; dans 5 autres cas, les dosages étaient bas dès le premier bilan et le sont restés malgré le traitement, sans jamais atteindre des chiffres d'effondrement total (sauf un cas).

- Passé la 10me semaine, il n'y a plus aucun dosage positif, comme on peut le voir sur le schéma ; par contre, trois dosages sont déjà négatifs à 7 semaines ; en fonction du type d'anomalie chromosomique, on trouve :

. des dosages positifs au premier bilan :
dans les 2 monosomies X,
dans 1 trisomie E,
dans 1 trisomie D ;

. des dosages négatifs dès le premier bilan, à 7 semaines, dans 2 trisomies et 1 triploïdie, et à 12 semaines dans 2 trisomies.

- Ainsi, dans l'ensemble, les dosages étaient positifs au premier bilan dans les monosomies X et négatifs au premier bilan dans 4 trisomies sur


Observa-
tions
16 47,XX,D+
15 47,XX,C+
14 47,XX,D+
13 47,XX,D+
12 69,XXX
11 47,XY,E+
10 47,XY,G+
9 47,XX,A+
8 45,XO
7 47,XX,E+
6 47,XY,E+
5 69,XYY
4 45,XO
3 47,XY,D+
2 47,XX,F+
1 47,XX,D+
4 mois
1er j.
des D.R.
Fécond.
21 jours
40 jours
semaines

X = Métrorragies

\+ = Dosages normaux

— = Dosages déficients

T = Traitement institué

$\mathcal{E}$ = Terme de l'expulsion

0 = Terme de l'arrêt de développement de l'embryon (depuis la fécondation)

● = Oeuf clair (pas d'embryon décelable, arrêt probable avant 3 semaines (depuis la fécondation).

11 étudiées ; il semble donc que les oeufs trisomiques meurent plus précocement que les oeufs monosomiques X ; quant aux oeufs triploïdes, nous ne pouvons pas tirer de conclusion au sujet de la date probable de l'arrêt de leur développement.

- Pour ce qui est des chiffres des oestrogènes, qui normalement reflètent la vitalité foetale, et du prégnandiol, qui reflète celle du placenta, nous n'avons pas retrouvé de dissociation : ils étaient ensemble positifs et normaux ou ensemble déficients, ce qui ne nous permet pas, dans notre série, de savoir par quel mécanisme l'oeuf porteur de malformation chromosomique s'arrête de se développer. (Déficience absolue de JAYLE : Pg/5 mg.).

- A aucun moment, le traitement n'a fait remonter des dosages déficients.

2°)- que la date d'apparition des métrorragies n'est pas toujours en rapport avec la date du premier bilan hormonal déficient : Tableau N° 2. Parfois, les signes cliniques sont les premiers à donner l'alarme ; parfois, ce sont les dosages hormonaux qui attirent l'attention (Voir le schéma) ; ceci est variable en fonction de l'anomalie, mais sans systématisation possible.

3°)- Le délai entre l'effondrement des dosages et la date de l'expulsion varie entre 0 et 8 semaines, avec simultanéité dans 1 cas, 1 semaine dans 1 cas, 2 semaines dans 1 cas, 3 semaines dans 1 cas, 5 semaines dans 1 cas, 7 semaines dans 1 cas, et 8 semaines dans 1 cas (Les 5 derniers cas avaient été traités).

Au total, le traitement n'a jamais empêché l'expulsion ; tout au plus l'a-t-il prolongée jusqu'à 8 semaines après l'effondrement des dosages.

4°)- Les βH. en fonction de la date de la mort de l'embryon : au moment où l'embryon meurt (aux environs de 40 jours), tous les dosages sont effon-

drés, sauf dans 1 cas (trisomie D) ; ainsi, il y a concordance entre la mort de l'embryon et la chute des dosages.

c)- Le traitement hormonal.

A été institué dans 6 cas sur 16 :

- Cas N° 5 : dosages déficients à 7 semaines ; traitement associant Progestérone-retard et Distilbène à des doses non précisées, n'a pas modifié les résultats du second bilan hormonal.

- Cas N° 6 : dosages déficients à 7 semaines ; le traitement associant de la Progestérone-retard : 125 mg, et du Distilbène : 25 mg par jour, n'a pas fait remonter les chiffres du second bilan hormonal fait à 8 semaines.

- Cas N° 7 : traitement institué devant l'apparition de métrorragies, à 5 semaines, associant Progestérone-retard : 125 mg par jour, et Distilbène : 25 mg par jour. Les dosages normaux à 6 semaines se sont effondrés à 10 semaines.

- Cas N° 8 : institué à 9 semaines, malgré l'apparition à 5 semaines de métrorragies, mais avec dosages hormonaux normaux ; n'a pas empêché l'évolution vers l'avortement avec des dosages normaux jusqu'à la fin (13 semaines).

- Cas N° 9 : devant des dosages déficients à 7 semaines, le traitement a été institué, associant Progestérone-retard : 250 mg par jour, et Distilbène: 10 mg/jour, qui n'a pas amélioré les résultats du second dosage à 12 semaines.

- Cas N° 15 : devant l'apparition de métrorragies à 12 semaines, le traitement institué d'urgence n'a pas évité l'expulsion qui s'est produite le soir même.

DOSAGES HORMONAUX

TABLEAU N° 1

	DATE (en semaines)	PREGNANDIOL en mg/24 h.	OESTROGENES en γ/24 h.	DOSAGES Normaux (+) Anormaux (-)	DELAI DOSAGES Déficients --> Expulsion en semaines
N° 1					
N° 2					
N° 3					
N° 4	10 sem.	17	155 (PR = 250/4 j. (E.O= 10	(+) Métrorragies	Exp.: 15 sem.
	13 sem.	4	70	-	DH(-) --> L : 2 sem.
N° 5	7 sem.	(5,5 (	(20 (PR ((Dist.	-	
	10 sem.	(5,5	(40	-	
	12 sem.	(2	(90	-	Exp. : 15 sem.
	14 sem.	(1,5	(120	-	DH(-) --> E = 8 sem.
N° 6	7 sem.	6	45 (PR = 250/4 j. (E.O= 10	-	Exp. : 8 sem.
	8 sem.	8	75	-	DH(-) --> E = 1 sem.
N° 7	5 sem.	12	95 (PR = 125/j. (Dist.= 25	(+) Métrorragies	Exp. = 15 sem.
	10 sem.	7,5	50	-	DH(-) --> E = 5 sem.
	13 sem.	2	50	-	

N° 8	5 sem. 9 sem.	11 11,5	65 120 (PR = 250/4 j. (EO = 10	(+) (+)	Exp. : 13 sem. avec DH (+) à 9 sem.
N° 9	7 sem. 12 sem.	10,5 2,5	75 (PR = 250/4 j. (Dist.= 10	- -	Exp. : 14 sem. DH (-) → E = 7 sem.
N° 10	12 sem. 14 sem.	3,5 1,5	30 (PR = 250/4 j. (EO = 10 50	- -	Exp. : 15 sem. DH (-) → E = 3 sem.
N° 11	12 sem.	3,5	35	-	Exp. : 12 sem. DH (-) → E = 0 sem.
N° 12	22 sem. ?	4,5	140		Exp. ? incalculable
N° 13					
N° 14	5 sem. (cerclée)	8,5	255	(+)	Exp. : 12 sem. DH (+) → E = 5 sem.
N° 15					
N° 16					

<..... ....

TABLEAU N° 3

TERME DE L'A.S. - EN FONCTION DE L'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE

	DATE des DERNIERES REGLES	AGE REEL de la de l'oeuf	DATE de l'A.S.	TERME en semaines	ANOMALIE CHROMOSOMIQUE
N° 1	27-7-1966	Oeuf clair ≤ 21 j.	22-10-1966	13	47 XX D
N° 2	15-6-1966	≤ 21 j.	30- 7-1966	6	47 XX F
N° 3	8-7-1967	40 j.	27- 9-1967	11	47 XY D
N° 4	27-7-1966	40 j.	9-11-1966	15	45 XO
N° 5	5-2-1966	40 j.	20- 5-1966	15	69 XYY
N° 6	22-7-1966	≤ 21 j.	20- 9-1966	9	47 XY E
N° 7	21-12-1966	40 j.	4- 4-1967	15	47 XXE
N° 8	12-12-1966	40 j.	15- 3-1967	13	45 X D
N° 9	24- 2-1967	≤ 21 j.	30- 5-1967	14	47 XX A
N° 10	17- 2-1966	40 j.	3- 6-1966	15	47 XXY (X2)
N° 11	15- 9-1967	≤ 21 j.	10-12-1967	12	47 D
N° 12	13- 1-1967 Aménorrhée pendant 4 mois	40 j.	24-10-1967	?	69 XXX

Nº 13	4-10-1966	21 j.	2- 1-1967	13	47 XXD
Nº 14	14-11-1967	40 j.	22- 1-1968	10	47 D
Nº 15	2-12-1967	35 j.	23- 2-1968	12	47 C
Nº 16		30 j.			

Ainsi, on a pu voir que, dans tous les cas où les D.H. étaient bas, un traitement hormonal a été entrepris précocement, dès la 6me semaine parfois, à des doses élevées, sans entraîner aucune modification sur l'évolution de la grossesse, les manifestations fonctionnelles et les taux d'excrétion urinaire.

Il est intéressant de noter qu'à aucun moment, le traitement institué n'a corrigé les résultats des dosages hormonaux déficients et n'a empêché l'évolution vers l'expulsion ; ceci ouvre la discussion de l'opportunité d'un traitement hormonal, dans les avortements spontanés en général, et dans les avortements par anomalie chromosomique en particulier. Même la Progestérone à fortes doses, réputée efficace dans le maintien des grossesses en difficulté, n'a pas empêché l'avortement de se faire. Or, on sait que ceci doit permettre de se poser des questions quant au mode d'arrêt de développement de l'oeuf. La Progestérone jouerait un rôle essentiel dans le métabolisme de la cellule placentaire en activant l'ATP, transporteur d'énergie, ce qui permettrait un transport actif de substances du sang maternel, où elles se trouvent en moins grande concentration, vers le sang foetal, où elles sont en plus grande concentration.

Les mécanismes des AS. semblent être perturbés à un autre niveau, puisque la Progestérone n'a aucune action dans le maintien de la grossesse dans le cas des avortements par anomalie chromosomique. Ainsi, l'expérimentation animale a montré qu'il existait un excès de production enzymatique entraînant des perturbations des régulations intra-cellulaires, en particulier dans la synthèse des acides nucléiques, protéines ou acides aminés ; ceci a été observé de façon identique chez les trisomiques humains vivants avec augmentation de certains métabolismes, tels que la synthèse de l'hémoglobine, du tryptophane, l'activité phosphatase alcaline des polynucléaires...

d)- La discussion des termes de l'expulsion.

D'après le Tableau N° 3, on remarque qu'il s'est agi, dans les 16 cas observés, de grossesses précocement interrompues : pour la plus jeune, au terme de 6 semaines (trisomie FXX), et pour les plus âgées au terme de 15 semaines (monosomie 45 XO, triploïdie XYY, trisomie E XX), et pour l'ensemble, dans le premier trimestre de la gestation. Nous avons éliminé délibérément le cas N° 12, où le début de la grossesse est impossible à déterminer, au cours d'une période d'aménorrhée de 4 mois.

Ces résultats sont en accord avec ceux de tous les auteurs, en particulier CARR (1965), pour qui la durée moyenne de la grossesse est de 85 jours dans 44 cas d'avortements spontanés par anomalie chromosomique, contre 106 jours dans 144 cas d'avortements spontanés avec caryotype normal. Pour notre série de 16 cas, le terme le plus court est de 42 jours ; le terme le plus long est de 105 jours, avec une moyenne de 75,5 jours.

L'anomalie chromosomique en fonction du terme de l'expulsion :

- Trisomie F : 6 semaines
- Trisomie E : 9 semaines
- Trisomie D : 10 semaines
- Trisomie D : 11 semaines
- Trisomie C : 12 semaines
- 3 trisomies D et 1 monosomie : 13 semaines
- Trisomie A : 14 semaines
- Trisomie E, Klinefelter, monosomie, triploïdie : 15 semaines
- Triploïdie XXX, trisomie G : rétention jusqu'à 4 mois (ce qui est compatible avec une triploïdie qui peut être très longue à s'expulser).

II/ - LES ASPECTS DU PRODUIT D'EXPULSION.

a)- Aspect macroscopique.

- Cas N° 1 : oeuf clair. Cas N° 2 : oeuf clair. Cas N° 3 : embryon d'environ 40 jours de développement. Cas N° 4 : embryon de 40 jours. Cas N° 5 : oeuf complet, contenant un embryon macéré dont l'intégrité est difficile à affirmer, mesurant 8 mm, correspondant à 40 jours ; il est impossible de distinguer le tube neural dans sa totalité qui ne semble pas présenter de malformations ; il est fermé sur toute sa longueur. Cas N° 6 : oeuf clair. Cas N° 7: non examiné. Cas N° 8 : foetus de 45 jours macéré. Cas N° 9 : oeuf clair. Cas N° 10 : oeuf ouvert de 5 cm de diamètre ; présence à l'intérieur de deux petits embryons, tous deux paraissant au même stade de développement et correspondant à une grossesse de 35 jours environ, l'un mesurant 6,5 mm et l'autre moins de 3 mm ; il existe une seule poche amniotique et un seul chorion, les deux embryons paraissant situés à deux pôles opposés ; les embryons ne semblent pas macérés. Cas N° 11 : oeuf clair. Cas N° 12 : embryon complet de 40 jours environ, présentant une fente verticale remplacée par un hématome depuis la face jusqu'à l'ombilic. Cas N° 13 : oeuf clair. Cas N° 14 : morceau de cordon. Cas N° 15 : embryon de la taille d'une tête d'épingle, de 1 à 2 mm, dont le développement est arrêté avant le 35e jour. Cas N° 16: oeuf complet de 4 cm environ, avec poche amniotique unique, présentant 2 embryons, dont l'un mesure 3 mm. environ et l'autre est plus jeune (1,5 mm.).

Dans notre série, sur 16 produits expulsés, 15 ont été examinés et ont montré : dans 6 cas : un oeuf clair avec absence d'embryon ; dans 9 cas : un embryon avec, dans 2 cas, un embryon macéré de 40 jours et 45 jours, dans 1 cas, deux embryons non macérés de 35 jours, dans 1 cas, un embryon de 40 jours, dans 2 cas, un embryon de 30 jours.

Ainsi, la prédominance d'oeufs clairs (6 sur 15) est en concordance avec les résultats de la littéra-

ture, et en particulier les travaux de HERTIG, sur l'aspect macroscopique des produits d'avortements spontanés. On sait actuellement que les oeufs clairs présentent des anomalies chromosomiques dans 60 % des cas, ce qui explique leur prédominance dans les avortements de ce type.

Dans lescas où un embryon a été retrouvé (8 cas sur 16), leur développement était toujours arrêté entre le 30me et le 45me jour, ce que confirment les travaux de plus grandes séries, dont les embryons ne dépassent pas le 45e-47e jour.

b)- Aspect anatomo-pathologique du placenta.

Cas N° 1 : Caduque nécrosée et villosités placentaires en voie de nécrose.

Cas N° 2 : La paroi ovulaire comporte des villosités choriales assez nombreuses et de taille régulière. Les unes ont un chorion lâche, parfois oedémateux. Les autres ont, au contraire, un chorion dense et fibrosé. Le double revêtement n'est intact que dans de rares villosités. Le prélèvement comporte également de larges fragments de caduque infiltrés par de très nombreux leucocytes et par endroits dissociés par des infiltrats hématiques. Les parois des vaisseaux spiralés sont, dans l'ensemble, épaisses ; il n'y a pas d'élément embryonnaire dans le prélèvement.

Cas N° 3 : Non examiné.

Cas N° 4 : Villosités choriales petites, dont le chorion est entièrement fibrosé ; du revêtement, il ne subsiste plus qu'une seule couche, par endroits interrompue de cellules au cytoplasme abondant et au noyau petit et très dense ; la membrane ovulaire est mince, en partie nécrosée, mais sans infiltrat leucocytaire ; en conclusion : grossesse interrompue avec importantes altérations des villosités choriales,sans signes inflammatoires.

Cas N° 5 : Nombreuses villosités dont le stroma a perdu toute vascularisation ; la couche cytotrophoblastique prolifère en cordons qui s'enfoncent dans le stroma, tandis que le syncitium peut disparaître dans un amas de substance fibrinoïde. Tout ceci montre une dégénérescence du placenta fonctionnel en rapport avec une mort datant d'une période assez prolongée.

Cas N° 7 : Le prélèvement est formé de larges segments de caduque parsemée d'éléments inflammatoires polymorphes ; mais l'absence d'éléments trophoblastiques ne permet pas d'affirmer la gravidité.

Cas N° 8 : Caduque en voie de lyse ; vaisseaux nombreux avec paroi conjonctivale épaisse et fibrosée ; pas de villosités placentaires.

Cas N° 9 : Placenta largement dissocié par des thromboses intervillositaires de type de la môle de Breus. La plupart des villosités sont hydropiques et avasculaires, entourées d'un trophoblaste en voie de nécrose. Les rares vaisseaux villositaires sont en involution fibreuse. Les membranes choriales montrent une surcharge pigmentaire pouvant être d'origine embryonnaire. La caduque est le siège d'une nécrose hémorragique récente. Conclusion : placenta de décès embryonnaire in utero.

Cas N° 10 : Villosités choriales remaniées par une sclérose hyaline ; trophoblaste rétracté pycnotique, en voie de disparition progressive ; chambre villeuse occupée par des masses fibrinoïdes.

Cas N° 11 : Caduque en involution hémorragique partielle et hématomes contenant des villosités peu nombreuses, hydropiques et avasculaires. Conclusion: aspect compatible avec le diagnostic d'oeuf clair.

Cas N° 12 : Placenta d'un poids de 30 g, mesurant 6x5x1 cm. Le cordon s'insère sous le placenta, à 1,5 cm du bord. Histologiquement, les axes villositaires paraissent momifiés et habituellement avas-

culaires ; ils sont entourés par des dépôts de fibrine dans lesquels prolifèrent des cellules cytotrophoblastiques. Les membranes choriales n'ont permis de mettre en évidence qu'un seul vaisseau allantoïdochorial ; il est en involution avancée. Conclusion : placenta de décès embryonnaire précoce ; rétention intra-utérine prolongée.

Cas N° 13 : Les villosités placentaires sont avasculaires et hydropiques ; elles s'entourent de dépôts de fibrine et d'une prolifération de cellules cyto-trophoblastiques. Dans deux axes villositaires, on note des cellules conjonctives géantes de taille inhabituelle. Conclusion : aspect compatible avec un oeuf clair.

Cas N° 14 : Placenta d'environ 25 g, comportant une cavité amniotique estimée à 4,5 cm de grand axe. Histologiquement, les villosités et le chorion sont relativement matures et paraissent correspondre au moins à la 6e semaine post-conceptionnelle. On note, toutefois, une involution fibreuse avancée des villosités, ainsi qu'une surcharge pigmentaire du chorion.

Cas N° 16 : Matériel d'environ 10 g. Histologiquement, les villosités sont peu nombreuses, imparfaitement vascularisées ; le revêtement amniotique est habituellement absent, sauf à un endroit pouvant correspondre aux membranes interamniotiques ; dans cette éventualité, elles seraient du type monochorial. L'un des placentas pourrait être du type d'oeuf clair. Conclusion : Placenta gémellaire présumé monochorial.

Il y a eu 12 examens de placenta sur 16 produits expulsés.

- Dans 1 cas (N° 2), on note un aspect oedémateux du chorion qui correspond aux descriptions de HERTIG et aux constatations de MAKINO au Japon qui retrouve des formules triploïdes dans trois cas de placenta avec aspect de dégénérescence molaire partiel ou transitoire ; mais cet aspect a été constaté, dans notre série, sur un oeuf trisomique.

- Dans 6 cas, on est frappé par la fréquence avec laquelle on retrouve une importante fibrose et une nécrose, associées à une perte de vascularisation des villosités qui témoigne de l'arrêt du développement de l'oeuf depuis une longue période.

- Des altérations des villosités ont été constatées dans 3 cas, avec dégénérescence hydropique (aspect de môle de Breus).

- Dans 2 cas, il n'a pas été retrouvé de villosités.

Ainsi, dans l'ensemble, les placentas examinés présentaient des altérations importantes, et dans aucun cas il n'a été retrouvé de placenta intact en partie ou en totalité. Dans tous les cas, les villosités et leurs différents constituants étaient atteints, associant :

. une disparition de la vascularisation (ou une absence de vascularisation dans les oeufs clairs), témoin de la mort de l'oeuf, entraînant :

. une réaction de la charpente conjonctive avec dégénérescence fibrinoïde, hydropique et, au dernier stade, une nécrose, se traduisant par :

. la disparition totale du revêtement trophoblastique de chacune des villosités.

L'ensemble de cet aspect correspond à la dégénérescence oedémateuse ou submolaire de MERGER et PARENT, mais n'atteint cependant jamais l'aspect de môle typique.

En conclusion, s'il faut remarquer que tous ces signes n'ont rien de caractéristique des avortements par anomalies chromosomiques et qu'on les retrouve tout aussi bien dans les produits d'avortements spontanés avec caryotype normal, il est, par contre, important de noter que, dans la série étudiée, les altérations sont profondes et étendues, ce qui n'est pas le cas habituellement dans les avortements spontanés en

général, où les lésions restent plus limitées, associées à des zones dont l'aspect est normal.

c)- Formule chromosomique des produits étudiés.

Trisomie : 12 cas : Trisomie A+ : 1 cas
Trisomie D+ : 5 cas
Trisomie E+ : 3 cas
Trisomie C+ : 1 cas
Trisomie F+ : 1 cas
Trisomie G+ : 1 cas.

Monosomie XO : 2 cas.

Triploïdie : 2 cas : XXX et XYY.

= Les trisomies : Toutes les cellules étudiées ont 47 chromosomes ; nous avons identifié un chromosome surnuméraire dans les groupes A, D, C, E, F, dans la littérature (CARR et BOUE) ; les groupes A, B, C et F correspondent à la moitié de leurs cas observés. Pour notre série, ces groupes correspondent à un tiers de nos observations ; mais nous n'avons pas de trisomie B.

= Les monosomies X : Toutes les cellules ont 45 chromosomes, ce qui correspond, chez les sujets viables, au syndrome de Turner. On sait qu'il naît 1 Turner pour 2.500 enfants environ, et que les auteurs, sur de grandes séries (CARR et BOUE), retrouvent l'anomalie dans 6 % des produits d'avortements. Si on estime à 15 % la fréquence des avortements spontanés, il apparaît que, sur 20 Turner, 19 sont éliminés in utero et 1 seul arrive à terme.

= Les triploïdies : Les cellules ont toutes 69 chromosomes avec 3 jeux chromosomiques complets. Nous en avons retrouvé 2 cas, de formule XXX et XYY. Pour ce qui est du mécanisme, les auteurs de grandes séries (J.G. BOUE) pensent que les données dont on dispose ne sont pas incompatibles avec l'hypothèse que la diandrie (fécondation d'un ovule par un spermatozoïde à 2 noyaux ou par 2 spermatozoïdes) est le seul mécanisme

de la triploïdie ; mais l'existence de deux mécanismes, diandrie et digynie (fécondation par un spermatozoïde d'un ovule qui n'a pas encore éliminé son deuxième G.P.), ayant une fréquence équivalente, paraît plus probable.

III/- ANTECEDENTS DE LA MERE.

a)- Puberté.

Le Tableau N° 5 montre l'âge d'apparition des premières règles, chez les 16 femmes ayant présenté un avortement spontané par anomalie chromosomique. Il s'échelonne entre 10,5 ans et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 13,5 ans, ce qui ne diffère pas de l'âge de la puberté chez les femmes ayant présenté un avortement spontané sans anomalie chromosomique.

b)- La parité, les grossesses, accouchements prématurés et avortements antérieurs.

D'après le Tableau N° 4, on peut voir que toutes les femmes présentant des antécédents obstétricaux (sauf 2 cas) avec une grossesse normale, dans 9 cas ayant donné naissance à un enfant normal et bien portant, sauf dans 2 cas : N° 14, où l'enfant est décédé à 5 semaines, de cause inconnue, alors qu'il ne présentait aucune malformation, et le cas N° 2, avec 2 accouchements prématurés et enfants décédés quelques heures après la naissance, de détresse respiratoire ; par ailleurs, il y a eu 6 avortements spontanés avant l'avortement étudié : 1 avortement unique dans 5 cas et 3 avortements à répétition dans 1 cas.

Au total : 8 grossesses avec 7 enfants normaux et bien portants et 6 avortements spontanés avant l'avortement étudié dont 3 avortements à répétition dans un cas, ce qui ne semble pas montrer de caractère particulier quant à la fréquence des avortements spontanés dans les antécédents ; ceci est un argument

en faveur du caractère fortuit de l'avortement par anomalie chromosomique.

c)- Longueur des cycles.

Dans le Tableau N° 5, on voit que la durée des cycles varie de 24-25 jours, pour le plus court, à 40 jours pour le plus long. Il faut noter, dans le cas N° 12, une période d'aménorrhée de 4 mois, au cours de laquelle la grossesse est survenue. Il existe des périodes d'irrégularités de cycles nettes dans 3 cas, et plus ou moins franches dans 2 cas.

Dans 5 cas, les cycles étaient allongés de +30 jours à 40 jours ; parmi ces 5 cas, il y a eu 5 trisomies (4 trisomies D et 1 trisomie E) ; les autres trisomies avaient des cycles normaux.

Les cycles respectifs des triploïdies étaient de 25 et 28 jours.

Les cycles des 2 monosomies X étaient de 28 jours chacun.

Si on se rappelle que le mécanisme de formation des trisomies se situe au moment de la méiose, c'est-à-dire de la division d'un des deux gamètes parentaux, on connaît depuis plusieurs années l'influence du vieillissement de l'ovule dans la malségrégation des chromosomes à la méiose. Ce vieillissement peut se manifester, soit par un âge avancé de la mère (Voir détail dans le Chapitre "L'avortement en question"), soit par un vieillissement au cours du cycle correspondant à la fécondation par une ovulation retardée après le 15me jour, ce qui se produit parfois dans les cycles de plus de 30 jours, soit une fécondation retardée par rapport à l'ovulation.

Par contre, pour la formation des monosomies et des triploïdies, la durée du cycle n'entre pas en ligne de compte.

TABLEAU N° 4 — PARITÉ ET AVORTEMENTS SPONTANÉS DANS LES ANTÉCÉDENTS ET GROSSESSE NORMALE APRES L'AVORTEMENT PAR ANOMALIE CHROMOSOMIQUE.

	Grossesse normale Enfant vivant	Accouchement prématuré	Avortement spontané avant l'A.S.	G. N^le depuis l'A.S.	Anomalie chromosomique
N° 1	1			1	47 XX D
N° 2		2 DCD naissance	1 provoqué		47 XX F
N° 3	1				47 XY D
N° 4	1		1	1	45 XO
N° 5	0		0	1	69 XYY
N° 6			F.C. P.	1	47 XY E
N° 7			3		47 XX E
N° 8	0		0	1 en cours	45 XO
N° 9	1		1		47 XXA
N° 10	0		1		47 XY G+

N° 11	1		F.C. P. ?		47 D
N° 12	0		0		69 XXX
N° 13	1		0		47 XX D
N° 14	1		1		47 C
N° 15	1 ⟶ DCD à 5 sem.		1		47 D
N° 16			1		

TABLEAU N° 5

ÂGE DES PREMIÈRES RÈGLES ET LONGUEUR DES CYCLES

	Age	Longueur du cycle en jours	Anomalie chromosomique
N° 1	15 ans	30-40	47 XXD
N° 2	16 ans	28-30	47 XXF
N° 3	14 ans	32	47 XYD
N° 4	11 ans	28	45 XO
N° 5	15 ans	25-28	69 XYY
N° 6	13 ans	24-26	47 XYE
N° 7	10,5 ans	35	47 XXE
N° 8	12 ans	28	45 XC
N° 9	11 ans	27	47 XXA
N° 10	12 ans	28	47 XXG
N° 11	13 ans	38-45	47 XXD
N° 12	12 ans	28	69 XXX
N° 13	12 ans	30	47 XXD
N° 14	14 ans	30	47 D
N° 15	12 ans	28	47 C
N° 16	12 ans		

IV/ - ANTECEDENTS DU PERE.

On sait que l'âge du père ne semble pas jouer de rôle dans la genèse des trisomies.

Par contre, le facteur paternel (spermogramme) peut être déterminant dans l'apparition des triploïdies. Ainsi, dans le cas N° 5, de formule XYY, le spermogramme du mari a montré des anomalies. On sait que l'anomalie chromosomique provient de la fécondation de l'ovule par 2 spermatozoïdes ou par 1 spermatozoïde à deux têtes.

Spermogramme : Volume émis : 2,5 cc ; pH : 7,9; numération des spermatozoïdes : 32 millions par cm3 ; spermatozoïdes à motilité progressive : 35 %, diminuée : 15 %, nulle : 50 % et 90 % après 24 heures. Morphologie anormale : 8 % ; type prédominant : grosse tête ; cellules rondes : 1 pour 100 spermatozoïdes. Ce qui correspond à une non-réduction du spermatozoïde et explique la fécondation probable par un de ces spermatozoïdes à 2 noyaux.

Nous ne possédons pas les 15 autres spermogrammes dans notre série.

V/ - LES CHROMOSOMES DES PARENTS.

Le caryotype des parents a été pratiqué dans 2 cas : dans un cas, il avait été prescrit devant les avortements à répétition de la mère (3 avortements avant celui par anomalie chromosomique : 47 XXE) ; dans le deuxième cas : 47 XXA.

Les examens ont été faits par le Professeur LEJEUNE (Chaire de Génétique de l'Hôpital des Enfants-Malades) :

1er cas : "Les deux examens de Mme K... ont permis, l'un et l'autre, d'observer une prédominance de cellules normales avec, dans les deux cultures, la

présence d'une cellule à 49 chromosomes dont l'interprétation est particulièrement difficile ; il est impossible de savoir si les chromosomes surnuméraires sont des X (4X ou 5X) ou s'il s'agit d'un autosome moyen ; ces examens nous laissent craindre cependant un risque réel quant aux grossesses futures, quoique difficilement chiffrable".

2me cas : "Le caryotype de Mr. P.. a montré la présence d'une cellule de formule XYY ; celui de Mme P.. a montré pour 1 cellule 62 chromosomes, et pour une autre cellule 47 chromosomes (1 cellule triplo.X); toutes les autres cellules sont normales. Il existe une tendance plus élevée que la normale à ségréger anormalement lors des mitoses. Le pronostic est difficile à déduire, mais il existe un risque qu'on ne peut pas actuellement mesurer".

En dehors de ces deux cas, un troisième examen, chez Mr. B.. et Mme B.., qui présentaient tous deux un caryotype normal (oeuf trisomique, XX, F+).

Ainsi, les deux caryotypes trouvés anormaux chez les parents ne nous permettent pas de conclure, car ce sont les premiers qui se sont révélés anormaux. Tous les caryotypes déjà faits chez les procréateurs d'oeufs porteurs d'anomalie chromosomique, par CARR et par LEJEUNE, se sont tous révélés normaux jusqu'à maintenant, ce qui ne nous permet pas actuellement de porter un pronostic quel qu'il soit quant aux grossesses futures, dans le cas de ces deux femmes.

VI/ - LES ANTECEDENTS FAMILIAUX DE LA MERE ET DU PERE.

Le Tableau N° 6 nous a permis de regrouper le nombre de grossesses, d'avortements ou d'accouchements prématurés, chez les mères, soeurs, femmes des frères, belles-mères, belles-soeurs et femmes des beaux-frères des malades ayant présenté l'avortement par anomalie

chromosomique.

Il n'a été retrouvé dans aucun cas d'enfant présentant une malformation quelconque, ni d'antécédents de môle, ce qui aurait présenté un certain intérêt du point de vue génétique.
(Le tableau n'a pas de valeur, car il repose sur des souvenirs lointains, incertains).

Nous n'en avons pas tiré d'enseignement particulier quant à la fréquence des avortements et des grossesses normales, qui nous semble être celle d'une population normale.

Dans aucun cas, nous n'avons retrouvé d'enfant porteur de malformation ou anomalie viscérale ou autre, dans les antécédents familiaux de ces femmes.

VII/ - L'AVORTEMENT SPONTANÉ ÉTUDIÉ AVEC ANOMALIE CHROMOSOMIQUE.

Dans notre série de 15 cas, nous nous sommes attachée à faire préciser, dans la mesure du possible, au sujet de cet avortement :

- l'âge des femmes au moment de l'accident,
- la durée des trois cycles avant le début de la grossesse,
- la date de l'ovulation (courbe thermique),
- la date de la fécondation (à 24 h. près), en notant le délai écoulé entre les deux,
- l'existence, au moment de l'ovulation ou de la fécondation, d'examens radiologiques, d'infection virale ou autre maladie fébrile non étiquetée, de prise médicamenteuse pouvant expliquer une fragilisation possible de l'ovule à un moment précis de son développement.

L'ensemble de ces renseignements fait l'objet du Tableau N° 7.

= L'âge, dans les 15 cas, s'échelonne entre 24 et 43 ans, avec 1 femme de 25 ans, 1 femme de 27 ans,

TABLEAU N° 6 - ANTECEDENTS FAMILIAUX

		MERE	SOEUR	FEMMES DES FRERES	BELLE-MERE	BELLES-SOEURS	FEMMES DES BEAUX-FRERES
N° 1	Grossesses normales	1			2	5	
	Accouchement prémat.					1	
	Avortement spontané	XX	XXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	
N° 2	Grossesses normales	1					
	Accouchement prémat.						
	Avortement spontané	1	XXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	
N° 3	Grossesses normales				2	2	
	Accouchement prémat.						
	Avortement spontané	XX	XXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	
N° 4	Grossesses normales	4	3+1	1	2	1	
	Accouchement prémat.						
	Avortement spontané	1	1	XXXXX	XXXXX	XXXXX	
N° 5	Grossesses normales	2	4		3		
	Accouchement prémat.				1 mort-né		
	Avortement spontané	XX	XXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	
N° 7	Grossesses normales	2	1		2	1	
	Accouchement prémat.						
	Avortement spontané	XX	XXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	

N° 8	Grossesses normales Accouchement prémat. Avortement spontané	1 1	2 1	XXXXX	XXXXX	XXXXX	
N° 9	Grossesses normales Accouchement prémat. Avortement spontané	4 XXX	2 1	XXXXX	2 XXXXX	XXXXX	
N° 11	Grossesses normales Accouchement prémat. Avortement spontané	2 XXX	 XXX	XXXXX	4 XXXXX	2 XXXXX	3
N° 12	Grossesses normales Accouchement prémat. Avortement spontané	5 XXX	 XXX	XXXXX	3 XXXXX	2 XXXXX	

3 femmes de 29 ans, 1 femme de 30 ans, 3 femmes de 35 ans, 3 femmes de 36 ans et 2 femmes de 40 et 43 ans. Ce qui situe la moyenne d'âge à 33 ans pour la totalité des cas et à 34 ans pour les 11 trisomies ; ce qui est en accord avec la littérature.

La fréquence des diverses anomalies varie avec l'âge, comme l'a montré J.G. BOUE : "Il est probable, dit-elle, que les trisomies D et G (mongolisme) augmentent avec l'âge, et que les trisomies 16, monosomie et triploïdie, diminuent au contraire quand l'âge augmente. Ceci n'est pas caractéristique dans notre série, où cependant l'âge des trisomies D+ est supérieur à celui de la trisomie G+, lui-même supérieur à celui des 2 monosomies, ce qui est confirmé sur de plus grandes séries.

Sur les 11 trisomies, 4 ont un cycle supérieur à 30 jours, et dans 2 cas où l'ovulation a été déterminée par la courbe thermique faite par la femme, le moment du rapport fécondant a pu être précisé: il se situe, dans ces 2 cas, à plus de 24 heures après l'ovulation, permettant de supposer le mécanisme de l'anomalie :

- Cas N° 1 : cycles de 30 à 40 jours ; ovulation au 16e jour du cycle, confirmée par courbe thermique.

- Cas N° 3 : cycles de 32 jours ; ovulation au 20e jour du cycle, visible sur courbe thermique ; rapport fécondant, soit le jour de l'ovulation, soit 48 heures plus tard, donnant un oeuf trisomique XY D+.

- Cas N° 7 : cycles de 35 jours ; ovulation au 20e jour du cycle ; rapport fécondant soit le jour de l'ovulation, soit 48 heures plus tard, aboutissant à un oeuf trisomique XX E.

- Cas N° 9 : cycles de 28 jours ; ovulation au 14e jour, mais rapport fécondant 4 jours avant ou 4 jours après, avec un oeuf trisomique XX A.

- Cas N° 14 : cycles de 35 jours ; ovulation nette sur courbe thermique au 19e jour du cycle (décalage très progressif du 16e au 22e jour du cycle). Rapport fécondant au 7e, 9e et 12e jours du cycle ; pas de rapport après cette date, soit 5 jours avant l'ovulation (trisomie D+).

- Dans les 7 autres cas de trisomie, nous ne possédons pas de date précise de l'ovulation ni du rapport fécondant, ce qui ne nous permet pas de conclure quant à leur mécanisme de formation ; mais il est cependant troublant de constater que, dans 4 cas, le vieillissement de l'ovule a pu être en cause dans la genèse de l'anomalie. Ce qui confirme les constatations de HERTIG sur la proportion élevée d'oeufs anormaux, quand l'ovulation a lieu plus tard que le 14e jour du cycle.

- Dans aucun cas, nous n'avons retrouvé d'examen radiologique, d'affection virale ou de prise médicamenteuse au moment de l'ovulation ou de la fécondation.

VIII/- EXISTENCE D'UNE NOUVELLE GROSSESSE DEPUIS L'AVORTEMENT ÉTUDIÉ.

Dans 5 cas sur les 15 observés, soit dans 1/3 des cas, une nouvelle grossesse s'est déroulée après l'avortement par anomalie chromosomique. L'évolution clinique et biologique en a été tout à fait normale, et les 4 femmes ont accouché à terme d'enfants de poids et d'aspects normaux et qui sont en bonne santé actuellement. La cinquième est au terme de 4 mois.

- Cas N° 1 : Dernières règles le 4-4-1967 ; accouchement le 10-1-1968 ; poids de l'enfant : 3.200 g.

- Cas N° 4 : Dernières règles le 7-6-1967 ; accouchement le 8-3-1968 ; poids de l'enfant : 2.800 g.

TABLEAU N° 7 - L'AVORTEMENT SPONTANE : CIRCONSTANCES.

	AGE au moment de l'A.S.	DUREE des 3 cycles précédents	DATE dernières règles	DATE ovulation	DATE fécondation	DELAI en jours		ANOMALIE CHROMOSOMIQUE
1	40	30-40 j.	25-7	10-8	10-8	16 j.	0	47 XXD
2	35	28-30	15-6	?	?			47 XXF
3	35	32	8-7	28-7	28 ou 31	20 j.	0-3	47 XYD
4	30	30	27-7	?	?			45 XO
5	36	25	5-2	20-2		15 j.		69 XYY
6	36	28	22-7	?	?	-		47 XYE
7	29	35	21-12	10-1	10-12	20 j.	0 ou 48 h	47 XXE
8	27	28						45 XO
9	29	28	24-2	9-3	13-3	13 j.	4 j.	47 XXA
10	29	28	17-2	?	?			47 XXG (x2)

11	35	35	22-9	5-15	5-10	14 j.	24 h.	47 [illegible]
12	25	Aménorrhée de 4 mois	?	?	?			69 XXX
13	36	30	4-10	?	?			47 XXO
14	24	30	14-11	?	?			47 [illegible]
15	43	28	2-12	?	?			47 [illegible]

- Cas N° 5 : Dernières règles le 24-12-1966 ; accouchement le 16-10-1967 ; poids de l'enfant : 3.400 g.

- Cas N° 6 : Dernières règles le 7-4-1967 ; accouchement le 12-1-1968 ; poids de l'enfant : 3.200 g.

- Cas N° 8 : Dernières règles le 7-10-1967 ; terme prévu le 20-7-1968.

CONCLUSIONS

On a vu la fréquence actuellement élevée (30 à 40 %) avec laquelle on retrouve des causes génétiques parmi les avortements spontanés du premier trimestre, et on peut penser que cette fréquence observée va encore augmenter dans les années à venir, à mesure qu'on examinera systématiquement, du point de vue chromosomique, tous les produits d'expulsion d'avortements spontanés du premier trimestre.

Dans notre travail, nous avons tenté, par une étude clinique, biologique et anatomo-pathologique, de définir l'aspect particulier des avortements spontanés par anomalie chromosomique à partir de 16 observations recueillies dans le Service de Gynécologie et Obstétrique du Professeur MERGER, à l'Hôpital Saint-Antoine.

Ainsi, on a pu voir que, du point de vue clinique, un diagnostic de ces avortements est possible devant l'association :

- de métrorragies d'apparition précoce (5 semaines à partir des dernières règles pour les plus précoces, 13 semaines pour les plus tardives), concordant, tant du point de vue de la date d'apparition que de la fréquence dans l'évolution de la gestation, avec:

- des dosages hormonaux effondrés (déficience absolue de JAYLE), soit primitivement dans 5 cas, soit secondairement dans 5 cas, et dans tous les cas à la 10me semaine,

- sans qu'un traitement institué précocement

et à fortes doses ne vienne, à aucun moment, modifier l'évolution.

Par ailleurs, l'examen anatomo-pathologique du produit d'expulsion a permis de retrouver de façon précise la date de la mort embryonnaire. Dans les cas où l'oeuf est porteur d'un embryon, aux environs de 30 à 40 jours. D'autre part, les oeufs clairs ne se développent pas au-delà de la 3me semaine après la fécondation. L'apparition de métrorragies, l'effondrement des dosages hormonaux sont donc la traduction fidèle de la mort de l'oeuf; et passé 10 semaines d'évolution de la grossesse, date à laquelle tous les dosages sont définitivement effondrés, on est en droit de s'abstenir de tout traitement et de laisser évoluer spontanément vers l'expulsion cet oeuf mort précocement.

Nous ne connaissons pas pour autant le mécanisme intime de la mort foetale : les examens microscopiques du placenta n'ont montré que des altérations profondes, diffuses et non spécifiques,sans apporter de lumière particulière au sujet du mécanisme physio-pathologique de ce type d'avortement.

On a pu, cependant, arriver à préciser certains faits propres à expliquer la genèse de ces accidents ; il s'agit :

- de l'âge des femmes au moment de la conception. Dans notre série, il est en moyenne supérieur à 33 ans (de 24 à 43 ans). On sait l'importance de l'augmentation de l'âge dans le déterminisme d'apparition des trisomies (D+ en particulier) ; il joue aussi un rôle dans celui des triploïdies, mais pas exclusivement ; par contre, il n'entre pas en ligne de compte dans l'apparition des monosomies.

- La durée des cycles : les cycles de plus de 30 jours sont à retenir comme facteur possible, car ils entraînent parfois une ovulation retardée. En effet, il paraît très important d'insister sur la date tardive de l'ovulation dans le cycle ou sur le

délai ovulation-fécondation supérieur à 24 heures comme facteurs de vieillissement de l'ovule. Ceci entraîne l'apparition de trisomies et de certaines triploïdies. Nous avons retrouvé, parmi les 12 trisomies observées, 5 femmes qui présentaient un cycle de plus de 30 jours, avec ovulation tardive confirmée par la lecture de la courbe thermique, et 2 femmes dont nous pouvons affirmer de façon tout à fait certaine que le rapport fécondant s'était produit plus de 24 heures avant ou après l'ovulation (4 jours avant ou après l'ovulation, pour l'une d'elles, et 5 jours avant l'ovulation pour l'autre).

Pour ce qui est du pronostic des grossesses à venir, et quoiqu'il y ait eu, dans les antécédents de 6 femmes, 1 à 3 avortements spontanés, nous avons vu survenir 5 nouvelles grossesses avec 4 accouchements normaux à terme (le 5me prévu dans 4 mois), chez les femmes qui avaient présenté 1 monosomie dans 2 cas, 1 trisomie D et E dans 2 cas, et 1 triploïdie XYY dans 1 cas.

Par contre, pour les parents chez qui un caryotype a été pratiqué (pour avortement à répétition dans un cas et devant la découverte d'une trisomie A dans l'autre cas), aucune nouvelle grossesse n'est survenue.

Dans notre série, nous n'avons retrouvé que dans 1 cas sur 16 un traitement par progestatifs, arrêté le mois qui a précédé la fécondation.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

R. MERGER

B I B L I O G R A P H I E

BOMSEIL-HELMREICH O.- Triploïdie expérimentale chez quelques mammifères.- Thèse de Doctorat en Sciences Naturelles, 1967, I.N.R.A.-

BOUE J.- Colloque de la Société Nationale pour l'Etude de la Stérilité et de la Fécondité. Masson, 1967.

BOUE A., HANNOUN C., BOUE J.G. et PLOTKIN J.A.- Cytological, virological and chromosomal studies of cell strains from aborted human fetuses.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122, 11-16.

BOUE J.G. et BOUE A.- Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.- Acad. Sci. Paris, 1966, 263, 2054.

BUTCHER, FUGO - Fertility and sterility, 17, 804, 1966, et 18, 297, 1967.

CARR D.H.- Chromosomes studies in spontaneous abortions.- Obst. and Gyn., 1965, 26, 308.

CARR D.H.- Communication personnelle.

CARR et SINGHDAVID - Obst. and Gyn., 29, 806, 1967.

CLENDENIN T.M. et BERMIRSCHKE K.- Chromosomes studies in spontaneous abortions.- Lab. Invest. 1963, 12, 1281.

COLLMANN R.D., STROLLER A.- A survey of mongoloid births in Victoria.- Australia, 1952, 1957. J. Publ.

COHEN J.- Avortements spontanés par aberration chromosomique.- Immex, 4, 389, 1967.

COHEN M.R.- Differenciation of sex as determined by ovulation timing.- Intern. J. Fertility, 12, 32, 1967.

DELHANTY J.D.A., ELLIS J.R. et ROWLEY P.T.- Triploid cells in a human embryo.- Lancet, 1961, 1,1286.

EDWARDS J.H., HARDEN D.G., CAMERON A.H., CROSSE M.V. et WOOFF O.H.- A new trisomic syndrome.- Lancet, 1960, 1, 787-791, 9 April 1960.

EDWARDS J.H.- The application of knowledge. Birth defects, original articles, series 1965, 1, 75.

HERTIG A., ROCK J., ADAMS E.C. et MENKIN M.C.- Thirty four fertilised ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. Studie of biologic wastage in early human pregnancy.- Pediatric, 1959, 23, 202.

HERTIG A.- Human trophoblast, normal and abnormal.- Am. Journal of Clinical Pathology, 47, 240, 1967.

HERTIG A.T. et SHELDON W.H.- Minimal criteria required to prove prima facie case of traumatic abortion or miscariage.- Ann. of Surgery, 1943, 117, 597.

HINGLAIS H.- Capacité fécondante et valeur ontogénique du sperme humain. La Progenèse, C.I.E., Masson & Cie, éd. 1955, 499-524.

IFFY - The time of conception in pathological conceptions.- Proceeding Roy. Society of Medicine 56, 1098, 1963.

INHORN S.L., THERMAN E., PASTAU K.- Cytogenetic studies in spontaneous human abortions.- Am. J. Clin. Path., 1964, 42, 528.

KERR M. et RASHAD M.N.- Chromosome studies in spontaneous abortions.- Am. J. of Obst. and Gyn., 1966, 94, 322.

KLEEGMAN S.- Con sex be planned by the physician.

LAMY - Les avortements d'origine génétique et chromosomique.- La Clinique, 62, 5, 27, 1967.

LEJEUNE J., GAUTIER M., TURPIN R.- Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.- C.R. Acad. Sci. Paris, 1959, 248, 1721.

MAKINO S., SASAKI A.S. et FUKUSCHIMA G.T.- Triploid chromosome constitution in human chorionic lesions.- Lancet, 1964, 2, 1273.

MALL F.P., MEYER A.W.- Contribution to embryology.- Carnegie Institute of Washington publication, 1921, 12, Nº 56.

MALGOUYAT - 44 cas sélectionnés de stérilité tubaire.- Bulletin Féd. Soc. Gyn. et Obst., 15, 637, 1963.

OSTER J.C.- The cause of mongolism.- Danish Med. Bull. 1956, 3, 158.

PATAU K., SMITH D.W., THERMANN E., INHORN S.L. et WAGNER H.P.- Multiple congenital anomalies caused by an extra-autosome.- Lancet, 1960, 1, 790-3.

PENROSE L.S.- Mongolian idioty and maternal age.- New-York Ac. Sci., 1954, 57, 790.

PENROSE L.S. et DELHANTY J.D.- Triploid cells cultures

from a macerated fetus.- Lancet, 1961, 1, 1261.

POTTER E.L.- Defective babies who dye before birth.- Clin. Ped., 1962, 1, 733.

POTTER E.L.- Pathology of the fetus and the infant.- The Year Book Publishers, Chicago, 1962.

SATO H.- Chromosomas studies in abortions.- Lancet, 1965, 1, 1280.

SHAPIRO S., JONES E.W., DENSEN P.M.- Life table of pregnancy termination and correlation of fetal loss.- Milbank Mem. Fund. Quat., 1962, 40, 45.

SINGH R.P., RUBINOFF K., CARR D.H.- Chromosomes and abortion.- Lancet, 1966, 2, 445.

Standardization of procedures for chromosomes studies in abortion.- Bull. Org. Mond. Santé, 1966,34, 765.

SZULMAN A.E. - Chromosomal aberrations in spontaneous human abortions.- New-England J. of Med., 1965, 272, 811.

THIEDE H.A. et SALM S.B.- Chromosomes studies of human spontaneous abortions.- Am. J. Obst. Gyn., 1964, 90, 205.

WITSCHI, LAGUENS - Développement biologique, 7, 605, 1963.